

A Publication of The **MEDICAL** Group

סרטן

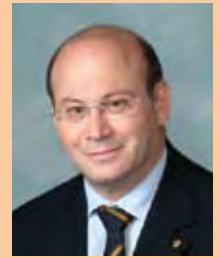
MEDICINE

רבעון בנושא סרטן | ינואר 2008 | גיליון מס' 6



- < אף אלקטרוני לאבחון סרטן דרך דגימות נשימה
- < סרטן שלפוחית השתן שאינו חודר שריר
- < דילמות עדכניות בטיפול בסרטן המעי הגס
- < הטיפול באדנוקריניומה נתיחה של הקיבה
- < סרטן האשכים - הטיפול בגידולים השונים

דבר העורך



קוראים יקרים,

פיתוחם של אמצעי ריפוי חדשים, פותח פתח לתקווה בקרב הרופאים והחולים אך מנגד, מעורר תהיות הנוגעות ליעילות בהשוואה לדרכי ריפוי אחרות, למינון ולדרך המתן. ד"ר ברוך ברנר מעלה בכתבתו דילמות עדכניות בטיפול בסרטן המעי הגס. תמונת המצב העדכנית על מחלות הסרטן השונות אשר כללנו בגליון זה, כוללת התייחסות לסרטן שלפוחית השתן שאינו חודר שריר (ד"ר איתי שטרנברג וד"ר אילן ליבוביץ), הטיפול באדנוקרצינומה נתיחה של הקיבה (ד"ר אילה הוברט), הטיפול המשמר של איברי הגרון בחולים עם שאת בביית הדיבור (ד"ר סוולנה זלמנוב-פיימון) והשנייה על השימוש ב-IMRT (ד"ר צבי סיימון וד"ר רפאל פפר). על השימוש בחמצן בתא לחץ (ד"ר יהודה מלמד) והשנייה על השימוש ב-IMRT (ד"ר צבי סיימון וד"ר רפאל פפר). השילוב בין מחקר מדעי וטיפולים מסורתיים, בא לידי ביטוי בחקר האפקט האנטי-סרטני של כורכומין. ד"ר שחר לב-ארי, ד"ר עקיבא וקסלר וד"ר רמי בן יוסף סוקרים את המידע אשר הצטבר עד כה בתחום מחקר זה. ואם אנחנו עוסקים בחקר אפקטים, הרי שכן מחקרי שונה לחלוטין, מספקת נאווה ענבר, אשר מתייחסת לאפשרות העברת מסרים בריאותיים מצילי חיים באמצעות סדרות טלביזיה קלילות ועתירות רייטינג. במסגרת הזרקור שאנו מפנים בכל גליון למרכז אונקולוגי אחר, התמקדנו הפעם במערך האונקולוגי בקריה הרפואית רמב"ם שהוקם ע"י פרופ' רובינזון ואשר החתום מטה עומד בראשו כיום. לסיום, אתם מוזמנים לקרוא על האפשרות לאבחן סרטן בדרך דגימות נשימה, כפי שמתאר ד"ר חוסאם חאיק. מה שנראה כיום בגדר משאלת לב, עשוי להתגלות בעוד שנים ספורות כאמצעי יעיל וזמין, הנמצא בשימוש יומיומי.

אנו מקווים שתיהנו מגליון זה ותפיקו ממנו תועלת. במידה ויש לכם הצעות, תגובות והארות, אנא שילחו אותן למערכת, בכתובת rinat@themedical.co.il

בברכה

פרופ' אברהם קוטן,

עורך מדעי

מנהל המערך האונקולוגי בקריה הרפואית רמב"ם

מו"ל: פורום מדיה

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: פרופ' אברהם קוטן

עיצוב גרפי: רונן סאס

משתתפים:

ד"ר ברוך ברנר, ד"ר יהודה מלמד,
ד"ר איתי שטרנברג, ד"ר אילן ליבוביץ,
ד"ר חוסאם חאיק, ד"ר סוולנה
זלמנוב-פיימון, ד"ר צבי סיימון,
ד"ר רפאל פפר, פרופ' אליעזר רובינזון,
ארנה קרן, ד"ר אילה הוברט,
נאווה ענבר, ד"ר דוד סריד,
ד"ר אביבית פאר, ד"ר שחר לב-ארי,
ד"ר עקיבא וקסלר, ד"ר רמי בן-יוסף

סמנכ"ל: רונית בואנו

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מנהלת הפקה: מגי ליצ'ר

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

מזכירות כנסים: קלודט בואנו

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל' רב-קווי. 03-7650500

פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך,

טלל כעטבת, לפקס: 03-6493667

ח.ל.ט

דרושים/ות מתרגמים רפואיים

The MEDICAL - פורטל הרופאים בישראל מבית מגזיני MEDICAL ו-MEDICINE הנמצא בהקמה

דרושים/ות סטודנטים לרפואה/סטאזורים/רופאים לתרגום מאמרים רפואיים מאנגלית לעברית

קו"ח ניתן לשלוח למייל: info@themedical.co.il



6	אף אלקטרוני לאבחון סרטן דרך דגימות נשימה אף מלאכותי המפותח בטכניון, יוכל לאבחן את מחלת הסרטן בשלביה המוקדמים ד"ר חוסאם חאיק
10	טיפול משמר של איברי הגרון בחולים עם שאת בבית הדיבור כמחצית מהחולים מטופלים בשילוב של קרינה וכימותרפיה ד"ר סווטלנה זלמנוב-פיירמן
14	נזקי קרינה לרקמה בריאה - טיפול בחמצן בתא לחץ הרחבת המודעות לטיפול בחמצן בתא לחץ, תאפשר לחולים רבים יותר לקבל את הטיפול, אשר עשוי לרפא אותם מתופעות הלוואי של הקרינה ד"ר יהודה מלמד
22	טיפול קרינתי בעוצמה מאופננת - IMRT השימוש ב-IMRT מאפשר השגת תוצאות ריפוי משופרות ומזעור נזקים לאיברים חיוניים, בטיפול הקרינתי ד"ר צבי סיימון, ד"ר רפאל פפר
25	כורכומין: מסורת למדע סקירת המידע הקיים על האפקט האנטי-סרטני של כורכומין ד"ר שחר לב-ארי, ד"ר עקיבא וקסלר, ד"ר רמי בן-יוסף
28	עשרות אלפי הקרנות בשנה המערך האונקולוגי בקריה הרפואית רמב"ם מספק שירותי קרינה לחולים המטופלים בכל בתי החולים בצפון פרופ' אליעזר רובינזון, ארנה קרן
31	הטיפול באדנוקרצינומה נתיחה של הקיבה סקירת שלוש שיטות הטיפול אשר הוכחו כמשפרות את הישרדות החולים ד"ר אילה הוברט
34	סרטן שלפוחית השתן שאינו חודר שריר טרם נצפתה פריצת דרך בטיפולים בסרטן שלפוחית השתן אשר אינו חודר שריר ד"ר איתי שטרנברג, ד"ר אילן ליבוביץ
40	אהבה, שנאה וסרטן השד מסרים בריאותיים המשולבים בסדרות טלוויזיה תורמים להעלאת מודעות הצופים-לפי מחקר חדש נאוה עינבר
42	דילמות עדכניות בטיפול בסרטן המעי הגס הבנת התרומה האמיתית של אמצעי הטיפול אשר פותחו בעשור האחרון, מעוררת דילמות חדשות ד"ר ברוך ברנר
48	סרטן האשכים אפיון התחלואה, הביטוי הקליני של המחלה והטיפול בגידולים השונים ד"ר אביבית פאר, ד"ר דוד סריד



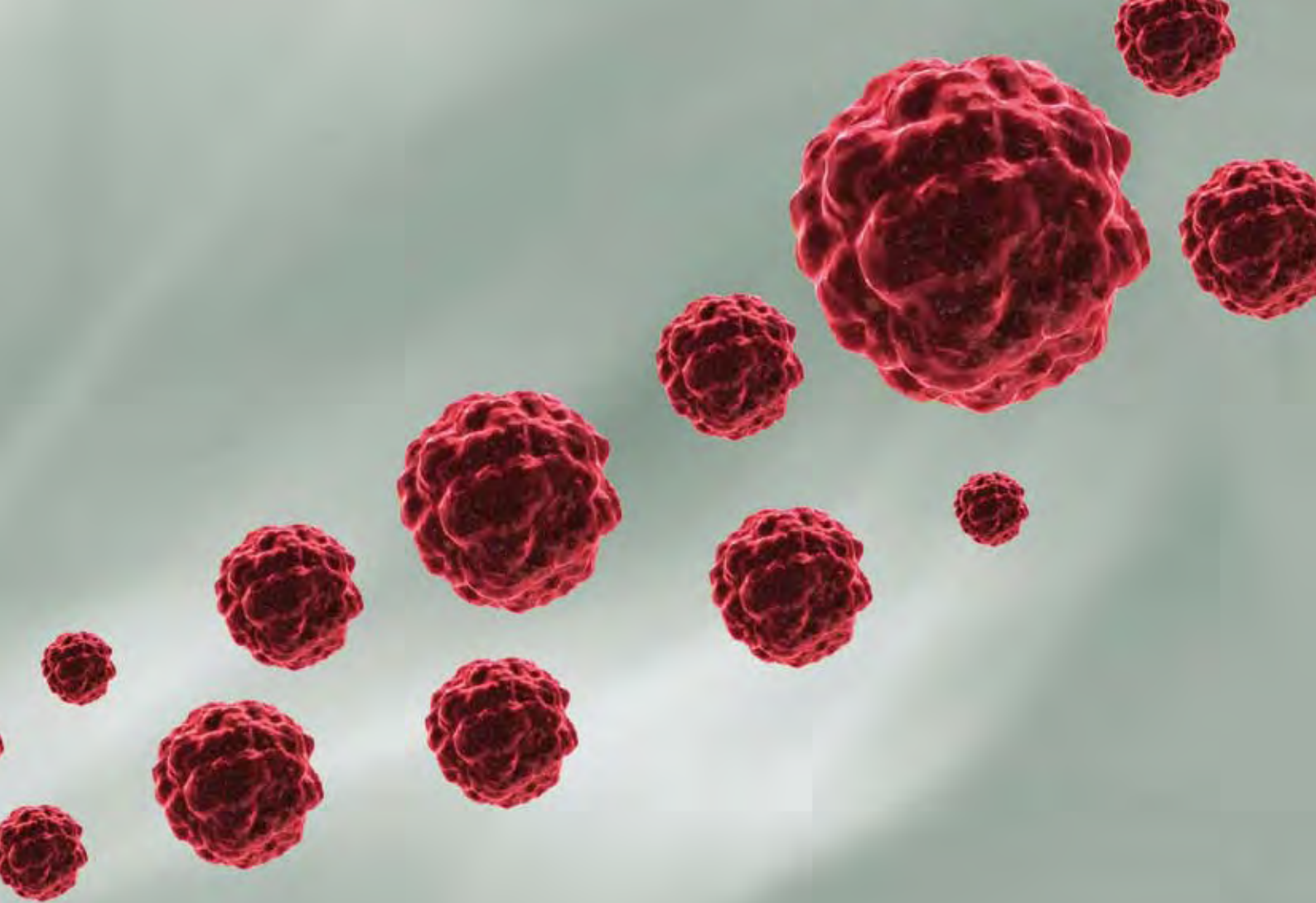
48



34



22



אף אלקטרוני

לאבחון סרטן דרך דגימות נשימה

במעבדות המחקר בטכניון מפתחים אף מלאכותי, אשר יוכל לאבחן את מחלת הסרטן בשלביה המוקדמים ובכך להגדיל משמעותית את סיכויי הריפוי מהמחלה

ד"ר חוסאם חאיק

הננשף. עם זאת, שימוש בטכניקות אלה לאנליזה של טביעות האצבע של החומרים הנדיפים לוקה במספר חסרונות מהותיים, במיוחד עקב הצורך בציוד יקר, הצורך ברמת מומחיות גבוהה להפעלת מכשור מסוג זה ומשך הזמן הדרוש להשגת תוצאות, שעשוי לנוע בין מספר ימים למספר

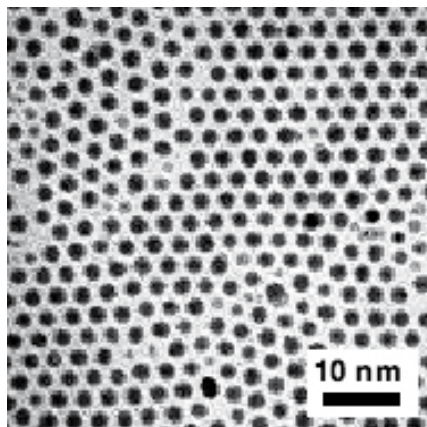
מחקרים עם כרומטוגרפיה גזית או כרומטוגרפיה גזית משולבת עם ספקטרוסקופית מסה, מראים שתאים סרטניים מייצרים תבניות של תרכובות אורגניות נדיפות המושפעות מגיל וסוג התרבית ויכולות לשמש לביו-סמנים של המחלה. תבניות אלו עשויות להימצא בדם, בשתן או באוויר

שוב לאבחן את מחלת הסרטן ללא דיחוי. במרבית המקרים, האבחון המוקדם מעלה במידה ניכרת את אחוזי הריפוי מהמחלה. התהליך הסרטני מייצר חומרים, אשר תוצריהם מופרשים למחזור הדם ועשויים להיפלט עם הנשימה.

מערכות אף אלקטרוני מבוססות ננו-חומרים

בעידן המודרני, ניתן לבנות מערכות אף אלקטרוני ממערך של חיישנים הזמינים בטכנולוגיה הנוכחית, כגון חיישנים אופטיים, חיישנים מבוססי אינפרא-אדום, חיישני תופעת שדה, חיישני תומכה מיכניים וכו' אבל, בדרך כלל, רוב החיישנים הנ"ל מוגבלים לגילוי חומרים ברמת ריכוזים עד ppm ו/או עובדים בתנאי מעבדה בלבד (לדוגמא: וואקום גבוה ו/או טמפ' קריאוגנית). אף על פי שמתמרים אלו מספקים לגילוי רגיש של חומרים במגוון רחב של יישומים, חומרים בתנאי סביבה (או חדר) ברמת ריכוז של ppb, כמו אלה הנמצאים בנושיות חולי הסרטן, עדיין מהווים אתגר מדעי וטכנולוגי. בהקשר זה, אנו מפתחים "דור חדש" של חיישנים כימיים ובאופן טבעי, אפים אלקטרוניים, אשר עשויים להיות יותר רגישים, יותר נשלטים בהרכב, ומסוגלים להבחין בשינויים מזעריים בריכוזים של תערובות חומרים רב-מרכיביים. אומנם, החיישנים המפותחים במעבדות המחקר שלנו היום חיישנים בגדלים ננומטריים (ננומטר הוא יחידת אורך השווה למיליארדית המטר ובערך פי 100 אלף פחות מקוטר שיערה). בזכות גודלם הזעיר ותכונותיהם החשמליות, הפיסיקליות והכימיות המיוחדות, החיישנים רגישים ביותר ומסוגלים להריח את השינויים בהרכב החומרים בתערובות רב-מרכיביות בתבניות ריכוזים שונות, ללא שום צורך בריכוז מקדים של החומרים.

איור מס' 2



בבואת מיקרוסקופית אלקטרון חודרת לנגז-חלקיקי מתכת מכסיי חד-שכבות מולקולריות של מולקולות אורגניות. הנקודות השחורות בבבואה הם נגז-חלקיקי הזהב המתכתיים ואילו התווך הלבן בין חלקיקי זהב סמוכים הם השכבות המולקוליות האורגניות העוטפות את חלקיקי הזהב. ובאופן טבעי, מונעות מהם להידבק בצורה בלתי-הפיכה אחד לשני

דוגמא טיפוסית לאף אלקטרוני רגיש המפותח במעבדות המחקר שלנו מבוססת על ננו-חלקיקי זהב המכוסים בחד-שכבות מולקולריות אורגניות (ראה איור 2). אף אלקטרוני הבנוי ממערך חיישנים

כיצד פועל אף אלקטרוני?

גישות מקובלות להתקני חישה כימיים הן תכנון מסוג "מנעול ומפתח" (Lock-and-Key), כאשר קולט (או "מנעול") מסוים מסונז במטרה לקשור מטרה (או "מפתח") ספציפית אחת בלבד, בפאזה גזית או נוזלית, באופן חזק ובררני מאוד. בגישה זו, לכל "מנעול" ישנו "מפתח" אחד מתאים, כאשר הסלקטיביות מושגת דרך התאמה כימית ו/או פיסקו-כימית בין החומר הסופח לחומר הנספח. במקרים בהם ה"מפתח" אכן מתאים ל"מנעול", מומרת האינטראקציה ה- (פיסקו-) כימית לשינויים בסיגנל החשמלי, האופטי או המכני. קליטת שינויים אלה, בהתאמה, באמצעות התקני מדידה חשמליים, ספקטרוסקופיה או (אופטו-) מכניים, תהווה על כן את סיגנל החישה.

חישה באמצעות "המנעול והמפתח" מתאימה כאשר המטרה היא לזהות תרכובות מסוימות בסביבה מבוקרת, בתנאי סביבה קבועים, המכילות הפרעות כימיות ו/או סטריות, ידועות. בכל אופן, גישות אלה דורשות סיועיה של חומר מאוד סלקטיבי עבור כל מטרה המיועדת לגילוי. נוסף לכך, גישות מסוג זה אינן שימושיות לאבחון, מיון, או מתן ערכי שיפוט אנושיים להרכב של תערובות אדים רב-מרכיביות כמו מגוון רחב של מחלות, בשמים, בירות, מאכלים, תערובות של ממסים וכו'.

אסטרטגיה חדשה, המשלימה לגישה המקובלת לחישה כימית, מהווה "מערכת הרחה מלאכותית" אן, כפי שהיא מכונה לעיתים קרובות, מערכת "אף אלקטרוני". בדומה למערכות ההרחה אצל בעלי החיים, מערכות חוש הריח המלאכותיות מבצעות אבחון של הריח על ידי שימוש במערך של חיישנים, המגיבים בצורה חצי-סלקטיבית, באמצעות קשרים כימיים ו/או פיסקליים חלשים יחסית, יחד עם שיטות לזיהוי תבניות. בהקשר זה, בניגוד לגישה ה"מנעול והמפתח" המסורתית, באף אלקטרוני, לכל "מנעול" ישנו יותר מ"מפתח" אחד ובצורה משלימה, כל "מפתח" יכול להתאים ליותר מ"מנעול" אחד. בצורה זו, כל מטרה (או מרכיב) תערובות רב-מרכיבית יוצרת טבעת-אצבע ברורה ממערך של חיישנים. דבר זה, מאפשר העלאת דרגת זיהוי המרכיבים אליהם המערך הנתון רגיש ובמקרים מסוימים לערוך אבחון של מרכיבים נפרדים מתוך מדיה ביו-כימית רב-מרכיבית. פלט הסיגנלים מכל החיישנים במערך נקלט בסיום תהליך החשיפה (לתערובת החומרים הרב-מרכיבית) בצורה סימולטנית ומועבר ליחידת חישוב מתקדמת, המבוססת על אלגוריתמים לזיהוי תבניות, אשר מדמה את אופן פעולת מוח בעלי החיים בתהליכי ההרחה. יחידת זיהוי התבניות בתורה נותנת מידע על זהות, תכונות וריכוז של החומרים אשר אליהם חושפים את מערך החיישנים.

שבועות. לא פחות חשוב מכך – רמת הרגישות של טכניקות אלה מוגבלת לרמת ריכוזים של ppm בזמן שהביו-סמים של המחלה נמצאים בריכוזים פחות מ-ppb. אומנם, שימוש בטכניקות אלה כרוך בריכוז מקדים של הדוגמאות, אשר דורש איסוף כמויות אדירות מהחולה בכדי לבצע בדיקה בודדת אחת.

איור מס' 1: תיאור סכמטי לתהליך אבחון סרטן באמצעות אף אלקטרוני

1

החולה נושף אל תוך האף האלקטרוני



2

נמצא סרטן ריאות



המידע מופיע תוך זמן קצר על המסך

במעבדות המחקר בטכניון (The Laboratories for Nanomaterial-Based Devices), מכותחים בימים אלה התקנים חדשניים, עדיין פשוטים וזולים יחסית לגילוי ביו-סמים סרטניים נדיפים בריכוזים נמוכים, שעשויים לאבחן את המחלה ללא צורך בריכוז מקדים של הדוגמאות. ההתקנים המפותחים עשויים לאבחן מחלות סרטן באמצעות דגימות נשימה (למשל, על-ידי נשיפה אל תוך ההתקן באמצעות צינור דק המחובר בקצהו) כאשר התוצאה תופיע באופן מיידי, לדוגמא, על צג המכשיר (ראה איור מס' 1 להמחשה). גילוי ביו-סמים סרטניים באמצעות דגימות נשימה מציע מספר יתרונות על פני גילוי אותם חומרים בדם אן בשתן, כגון: א) דגימות נשימה אינן פולשניות וקלות להשגה; ב) אוויר נשף מכיל תערובות פחות מורכבות מאשר אלו הנמצאות בדם או שתן; ו-ג) בדיקות נשימה מאפשרות ניטור ישיר ובזמן אמת. ההתקנים המפותחים במעבדות המחקר בטכניון נקראים "מערכות הרחה מלאכותית", אן, בשפה טכנית, "אפים אלקטרוניים", הואיל והם מדמים את אופן פעולת מערכת ההרחה אצל בעלי החיים.



מערכות אף אלקטרוני מבוססות ננו-חומרים לאבחון סרטן דרך דוגמאות נשימה

דק המחומר בקצהו) כאשר התוצאה תופיע באופן מיידי, לדוגמא, על צג המכשיר בזכות גודלם הזעיר ותכונותיהם החשמליות, הפיזיקליות והכימיות המיוחדות, החיישנים רגישים ביותר, ומסוגלים להריח את השינויים בהרכב החומרים שמאפיינים מחלות סרטן, ואפילו את השינויים בהרכב החומרים בשלבים השונים של הסרטן. היתרון החשוב ביותר של השיטה הוא בכך שהיא תאפשר את אבחון המחלה בשלב מוקדם, עוד לפני שהגידול מתחיל להתפשט, כך שיהיה אפשר לטפל בה מיד ולחסל אותה בעודה באיבה.

כיום, על אף כל השיטות המשוכללות הקיימות, גילוי הסרטן אפשרי רק כשהמחלה נמצאת בשלבים מתקדמים, שבהם כבר קיים גידול שאפשר לזהותו בבדיקות דימות. למרבה הצער, הסטטיסטיקות מראות שכשהמחלה מאובחנת בשלב זה (דהיינו, כשהגידול קיים) שיעור ההחלמה ממנה בתוך חמש שנים מיום הגילוי עומד בממוצע על כ-10-20 אחוז בלבד (תלוי בסוג המחלה). באמצעות האף האלקטרוני יהיה אפשר לזהות את הסרטן בשלבים הראשוניים ביותר, כשהוא מתבטא בשינויים ברמת תאים ספורים, עוד בטרם נוצר גידול ועל כן, להגדיל את אחוז ההישרדות ליותר מ-85 אחוז. הואיל והמערכת עשויה להיות קומפקטית (בערך, בגודל של טלפון סלולארי מודרני), ניידת, ובמחיר זול יחסית, היא עשויה להיות זמינה לכל רופא/מרפאה המעוניין/ת באמצעי זה.

ד"ר חוסאם חאיק, הפקולטה להנדסה כימית ומכון ראסל-ברי לנו-טכנולוגיה, הטכניון, חיפה

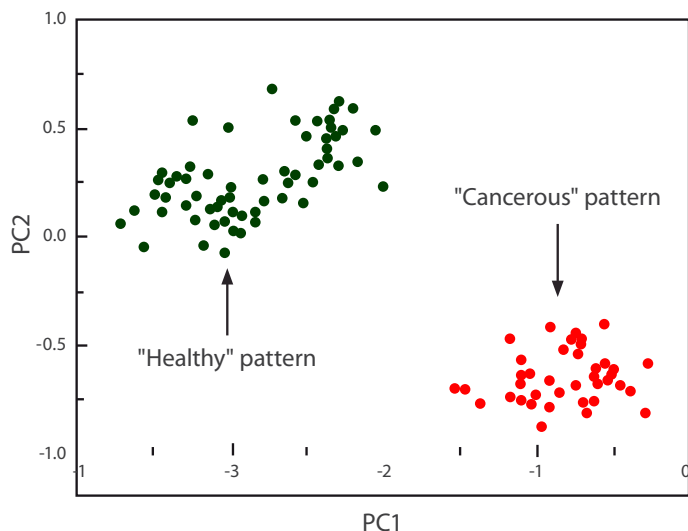
חשיפת האף האלקטרוני לתבניות נשימה מדומות של חולי סרטן (ריאות) ואנשים בריאים, הראתה יכולת זיהוי מצוינת בין שני המצבים. כפי שניתן לראות באיור 4, כדוגמא טיפוסית, האותות המתקבלים מהתקן האף האלקטרוני בזמן חשיפה לתבנית נשימה של חולה סרטן נבדלות מאלו של בן אדם בריא. שינויים אלו באותות, יכולים לנוע משילוב של מספר גורמים, בין היתר כתוצאה מהבדלים בריכוז הביו-סמים והרכב תבניות הנשימה.

כיום, אנו מתחילים ניסויים קליניים רחבי היקף בשיתוף עם פרופ' אברהם קוטן, ד"ר רוקסו ליאניה אבדאח-בורטינאק וד"ר סאלם בילאן, מהמחלקה האונקולוגית בקריה הרפואית רמב"ם, חיפה. מטרת ניסויים אלה, היא לבדוק סטטיסטית את מהימנות ההתקנים המפותחים ויצבותם בתנאים קליניים אמיתיים, בהתאם לתזונה, למצב המטבולי, לגנטיקה של החולה וכו'. מטרה נוספת של ניסויים אלה היא להבחין בין הסוגים השונים של המחלה (כגון סרטן ריאות, סרטן שד, סרטן המעי הגס, וכו') וגם בין השלבים השונים בכל סוג מחלה.

לסיכום: התקן המדמה את האף האנושי עשוי לשנות את פני הטיפול במחלת הסרטן. מדובר למעשה בהתקן הנקרא "אף אלקטרוני", הכולל מערך חיישנים זעירים בגדלים ננומטרים המחברים ליחידת חישוב אלקטרונית. ההתקן יוכל לאבחן מחלות הסרטן באמצעות דגימות נשימה (למשל, על-ידי נשיפה אל תוך ההתקן באמצעות צינור

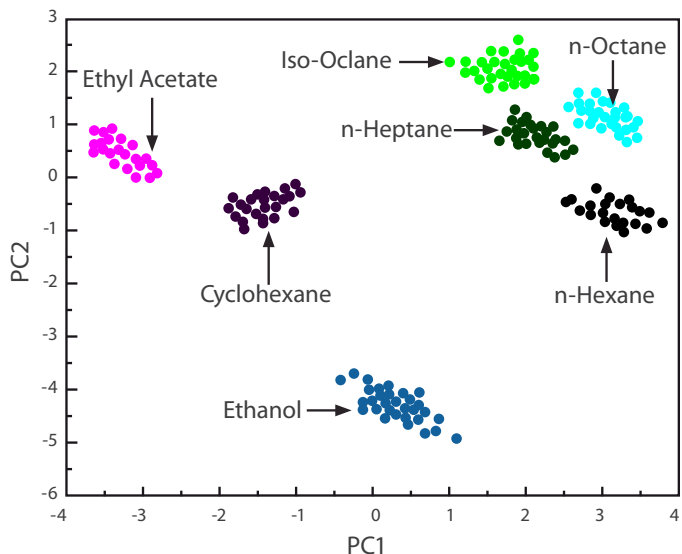
מבוסס ננו-חלקיקים מכסי מולקולות אורגניות המחומר למערכת זיהוי תבניות מסוג "אנליזת המרכיב העיקרי" (Principle Component Analysis) הראה יכולת לזהות מגוון רחב של חומרים הנמצאים ברמת ריכוזים של ppb . למשל, האף האלקטרוני המפותח הראה יכולת אבחון מצוינת בין חומרים א-פולאריים (כגון $n\text{-Hexane}$, $n\text{-Heptane}$, $n\text{-Octane}$) וחומרים פולאריים (כגון Ethanol ו- Ethyl Acetate). עבור משפחת החומרים הא-פולאריים (המוצגת באיור מס' 3, לדוגמא), האף האלקטרוני הראה יכולת אבחון מצוינת בין החומרים השונים במשפחה זו (איור 3), אשר למעט הבדלים מזעריים במשקל המולקולארי ואורך השרשראות הכימיות של החומרים השונים, שאר התכונות הכימיות והפיזיקליות שלהם (בקירוב גס) דומות. עבור משפחת החומרים הפולאריים (המוצגת באיור מס' 3, לדוגמא) האף האלקטרוני הראה יכולת אבחון מצוינת בין החומרים השונים במשפחה זו (איור 3), בהתאם למומנט הדיפול שלהם. בצורה מאוד מעניינת, רמת האבחון בין החומרים השונים, באמצעות אותו אף אלקטרוני, הינה מעבר לשגיאה הניסיונית ו/או הסטטיסטית. כהוכחה לכך, עיון באיור 3, כדוגמא טיפוסית, מראה כי עבור מקבץ נתון בצבע ובצורה מסוימת (האופייני לחומר מסוים), פיזור הנקודות באותו מקבץ (כאשר כל נקודה היא חזרה על אותה מדידה), אינו גורם לחפיפה עם נקודות אחרות במקבץ סמוך.

איור מס' 4



מערך זיהוי תבניות של אף אלקטרוני, הבנוי ממערך של חיישנים מבוססי ננו-חלקיקי זהב מכסי מולקולות אורגניות, שנחשף למגוון חומרים פולאריים וא-פולאריים. כל חומר מאופיין ע"י מקבץ של נקודות בעל צבע וצורה שונה בגוף. עבור מקבץ נתון (בצבע וצורה מסוימת), כל נקודה היא חזרה על אותה מדידה, בכדי לבדוק את האמינות והמהימנות של החיישנים

איור מס' 3



מערך זיהוי תבניות של אף אלקטרוני, הבנוי ממערך של חיישנים מבוססי ננו-חלקיקי זהב מכסי מולקולות אורגניות, שנחשף למגוון חומרים פולאריים וא-פולאריים. כל חומר מאופיין ע"י מקבץ של נקודות בעל צבע וצורה שונה בגוף. עבור מקבץ נתון (בצבע וצורה מסוימת), כל נקודה היא חזרה על אותה מדידה, בכדי לבדוק את האמינות והמהימנות של החיישנים



טיפול משמר של איברי הגרון בחולים עם שאת בבית הדיבור

במשך שנים רבות, הטיפול הנהוג בסרטן בית הדיבור ובית הבליעה כלל כריתה מלאה של בית הדיבור. כיום, מטפלים בכמחצית מהחולים בשילוב של קרינה וכימותרפיה

ד"ר סווטלנה זלמנוב-פיירמן



רטן בית הדיבור ובית הבלעיה (larynx and hypopharynx) מהווה כשליש מגידולי ראש-צוואר. הפרוגנוזה תלויה בדרגת ההתפשטות המקומית של התהליך, אם כי אפילו במקרים של מחלה מקומית מתקדמת, ניתן באחוז גבוה של המקרים לרפא את המחלה בעזרת שילוב של כירורגיה וטיפול קרינתי.

בארץ, מתגלים מדי שנה כ-150 מקרים של סרטן בית הדיבור בגברים וכ-23 מקרים בנשים¹. התחלואה בארץ היא 3.34 מקרים חדשים ל-100,000 איש בגברים, ו-0.43 מקרים חדשים ל-100,000 איש בנשים והיא זהה לתחלואה בארה"ב².

את החולים המאובחנים בשלב ראשוני של המחלה ניתן לרפא ע"י קרינה או ניתוח מקומי ב-90-95 אחוז של המקרים³.

בחלק ניכר מהמקרים, הגידול בבית הדיבור מאובחן כשהוא בשלב מקומי מתקדם (Stage III-IV) כאשר קיימת מעורבות של רוב חלקי הלירינקס, נגרם שיתוק של מיתרי הקול וקיימת אפילו חדירה דרך הסחוס (stage IV).

הטיפול בסרטן בית הדיבור

במשך שנים רבות, היה הטיפול בשאת קשקשית מתקדמת של בית הדיבור כריתה מלאה של בית הדיבור (total laryngectomy), אשר במרבית המקרים היתה משולבת עם טיפולי קרינה לאחר הניתוח. בגישה זו, שיעור ההישרדות לחמש שנים עמד על 50 אחוז, אך איכות החיים הייתה ירודה כאשר ההשלכות המרכזיות של הטיפול היו חוסר יכולת לדבר בקול רגיל וטרכיאוסטומיה קבועה^{4,5}.

בשנת 1991 פורסמו ב-New England Journal of Medicine תוצאותיו של מחקר קליני שבוצע בניהולה של ה-Department of Veteran Affairs. מטרת המחקר הייתה לבדוק את יעילותו של טיפול משמר של איברי הגרון בחולים עם שאת בבית הדיבור, בהשוואה לניתוח המקובל⁶. 322 חולים שאובחנו כסובלים מסרטן גרון קשקשי בשלב III-IV הדורש כריתה מלאה, חולקו באופן אקראי ל-2 קבוצות. בקבוצה הראשונה קיבלו החולים 2 מחזורי כימותרפיה באמצעות מישלב התרופות 5FU and Cisplatin ואלו שהגיבו טוב לטיפול קיבלו מחזור נוסף ולאחר מכן טיפול קרינתי במנה ריפויית 66-76 Gy. החולים שלא הגיבו לטיפול הכימותרפי עברו כריתת לירינקס מלאה. החולים בקבוצה השנייה עברו כריתת בית דיבור וקיבלו טיפול קרינתי משלים לאחר הניתוח. לאחר מעקב של שנתיים נמצא, כי 68 אחוז של החולים בכל קבוצה היו בין החיים. ב-64 אחוז מהחולים בקבוצת הכימותרפיה התאפשר שימור בית הדיבור.

מחקר זה מהווה אבן-יסוד בגישה הטיפולית בחולים הסובלים מסרטן מתקדם בבית הדיבור. במהלך השנים שלאחר פרסום עבודה זו, שיטת טיפול המשלבת קרינה וכימותרפיה אומצה על ידי

מרכזים רבים בעולם ובארץ ופורסמו עבודות רבות המדווחות על ניסיון בטיפול משמר גרון. כך לדוגמה, במרכז הרפואי M.D. Anderson בטקסס שבארה"ב בשנים 1986-1994 טופלו 64 חולים עם סרטן גרון מקומי הדורש כריתה שלמה, על ידי טיפול כימי וקרינתי. בסיום הטיפול, 88 אחוז מהחולים שסבלו מסרטן הלירינקס ו-83 אחוז מהחולים שסבלו מסרטן ההיפופרינקס. לאחר מעקב ארוך טווח, נמצא כי 44 אחוז מהחולים עם סרטן לירינקס לא פיתחו הישנות ונשארו בריאים, ללא צורך בניתוח⁷. דיווח נוסף התקבל מאירופה מבית החולים Royal Marsden שבלונדון. בבית חולים זה, טופלו 73 חולים עם סרטן בשלב מתקדם שדרש כריתה שלמה של הגרון. הם קיבלו כימותרפיה וטיפול קרינתי מלא. ב-81 אחוז מהמקרים הושגה תפוגה מלאה. מעקב ארוך טווח של 12 שנים גילה כי 32 אחוז מהחולים היו בריאים ללא צורך בניתוח⁸.

בבית החולים האוניברסיטאי בפלורידה בשנים 1966-1994, קיבלו 75 חולים עם סרטן גרון מתקדם קרינה במנה ריפויית כטיפול בלבד וכעבור שנתיים נתגלה, כי ב-63 אחוז מהמקרים לא נצפתה הישנות מקומית ולא היה צורך בכריתת לירינקס. בשאר המקרים עברו החולים ניתוח עקב הישנות מקומית או שארית גידול וסך ההישרדות לחמש שנים בקבוצה זו עמד על 78 אחוז⁹.

גם בארץ אומצה שיטה זו של שמירת בית הדיבור. בקריה הרפואית רמב"ם בשנים 1993-1997 טופלו 21 חולים עם סרטן לירינקס מתקדם. החולים קיבלו 3 מחזורי של כימותרפיה בדומה לשיטה שתוארה במחקר של Department of Veteran Affairs ולאחר מכן, החולים בהם נצפתה תגובה מלאה או חלקית לטיפול כימי קיבלו קרינה במינון של 70Gy. לאחר מעקב של 40 חודשים, נמצא כי בשבעה מקרים בוצעה כריתת גרון (33 אחוז). מתוכם, שני חולים עברו כריתת גרון עקב היעדר תגובה לכימותרפיה וחמישה עקב הישנות מקומית. מעקב ממוצע של 40 חודשים העלה כי 17 חולים נותרו בחיים ללא מחלה פעילה (81 אחוז) ושימור הגרון התאפשר ב-11 מהם (65 אחוז)¹⁰.

כיום, אין יותר ספק שניתן למנוע כריתת גרון (במקרים של סרטן גרון מתקדם מקומי) ב-50-60 אחוז מהמקרים, על ידי שילוב של קרינה וכימותרפיה הכוללת Cisplatin. לפיכך, נשאלת השאלה מהו השילוב הטוב ביותר של קרינה וכימותרפיה ומהי הטכניקה הקרינתית היעילה ביותר (גם מבחינת בקרה מקומית וגם מבחינת תופעות לוואי לטווח ארוך)?

נושאים אלו נבדקו במספר מחקרים קליניים.

סיכום המחקרים

בשנת 2000 פורסמה בעיתון Lancet על ידי Pignon JP וחבריו מטא-אנליזה של 63 מחקרים קליניים אקראיים (phase III) שכללו 10,741 חולים שסבלו מסרטן קשקשי של ראש-צוואר שטופלו

בשנים 1965-1993 ע"י קרינה וכימותרפיה¹¹. בסך הכל, תרמה תוספת כימותרפיה לטיפול הקרינתי 4 אחוז לשיפור אבסולוטי בהישרדות לשנתיים ולחמש שנים. במטא-אנליזה זו בוצעה גם השוואה של טיפול כימי לפני קרינה עם טיפול כימי בו זמנית עם טיפולי קרינה (concomitant) על סמך 6 מחקרים שכללו 861 חולים. המסקנה הייתה לטובת טיפול כימי שניתן בו זמנית עם קרינה (hazard ratio=0.91). טיפול זה הביא ל-8 אחוז שיפור אבסולוטי בהישרדות.

ההבדלים בהישרדות לטובת שילוב של קרינה וכימותרפיה היו קטנים מאוד, מכיוון שבמטא-אנליזה של Pignon נכללו מחקרים מהשנים 1965-1993 ובחלק גדול מהם השתמשו בטיפולים כימיים מיושנים שלא כללו Cisplatin. למרות זאת, היה יתרון למתן כימותרפיה יחד עם קרינה.

בשנת 2003 פורסמו בעיתון New England Journal of Medicine תוצאות של מחקר קליני שבו השתתפו מספר מרכזים רפואיים גדולים בארה"ב, בניהולה של ה-Radiation Therapy Oncology Group¹².

המחקר כלל 547 חולים עם סרטן גרון מתקדם שחולקו באופן אקראי ל-3 קבוצות. הקבוצה הראשונה קיבלה קרינה בו זמנית עם כימותרפיה הכוללת Cisplatin. הקבוצה השנייה, קיבלה ראשית כימותרפיה ולאחר מכן קרינה, בדומה למחקר של ה-Department of Veteran Affairs, חולים שלא הגיבו לכימותרפיה הופנו לכריתת גרון ואלו שהגיבו קיבלו טיפול קרינתי. בקבוצה השלישית טופלו החולים על ידי קרינה בלבד. גם עבודה זו הוכיחה שניתן לשמר את הגרון במקרים של סרטן מתקדם. כעבור שנתיים, ב-88 אחוז מהחולים בקבוצה הראשונה לא היה צורך בכריתת לירינקס, לעומת 75 אחוז בקבוצה השנייה ו-70 אחוז בקבוצה השלישית. ההבדל היה מובהק סטטיסטית. ההישרדות הכללית לשנתיים ולחמש שנים - 75 ו-55 אחוז הייתה זהה בכל הקבוצות.

יש לציין, ששילוב של קרינה וכימותרפיה היה יעיל יותר, אך גרם גם ליותר תופעות לוואי: 81.5 אחוז מהחולים שקיבלו כימותרפיה לפני או בו-זמנית עם קרינה, פיתחו תופעות לוואי קשות (חריפות בזמן מתן הטיפול ומאוחזרות - חודשים ושנים לאחר סיום טיפול) לעומת 61 אחוז מהחולים שטופלו ע"י קרינה בלבד. המסקנה מעבודה חשובה זו הייתה, ששילוב בו-זמני של קרינה וכימותרפיה עם Cisplatin הוא היעיל ביותר להשגת שמירת הגרון ובקרה מקומית בחולים עם סרטן לירינקס מתקדם.

מאז פרסום מחקר זה, טיפול קרינתי משולב בו זמנית עם כימותרפיה הכוללת Cisplatin במטרה להשיג שימור הגרון, הפך לטיפול סטנדרטי.

ברוב העבודות השתמשו במתן Cisplatin שלוש פעמים במהלך הקרינה, כל שלושה שבועות, במינון של 100 מג'מ. יש לציין, ששילוב זה מצד אחד יעיל ביותר ומאפשר לשמור על הגרון כמעט ב-60 אחוז

פגיעה בבלוטות הרוק. פגיעה זו גורמת ליובש כרוני בפה (xerostomia) על השלכותיו: עששת בשיניים, דלקות כרוניות בחניכיים, הפרעות בליעה, היעדר טעם, הרגשת יובש בפה, וכתוצאה מכל זאת – תזונה ואיכות חיים ירודות.

טיפול קרינתי בטכניקת IMRT, מאפשר, בחלק ניכר מהמקרים, להקטין את הגידול תוך פגיעה מינימלית בבלוטות הרוק ובאיברים סמוכים אחרים. לאחרונה פורסמו מחקרים קליניים, המדווחים על תופעות הלוואי של הטיפול הקרינתי בשיטת IMRT, בעיקר מבחינת xerostomia¹⁷⁻²⁰. החולים שטופלו בטכניקה זו סבלו פחות מיובש בפה. בנוסף, נצפו פחות תופעות לוואי אחרות, כגון²¹ osteoradionecrosis.

הכנס האחרון של ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) שהתקיים בלוס-אנג'לס בחודש אוקטובר, הוקדש לשימור איברים ושיפור איכות החיים של חולי סרטן ע"י טיפול קרינתי בשילוב עם כימוטרפיה. בין היתר נאמר שם שאפילו במקרים של גידול בגרון בשלב מתקדם מאד (stage IV) עם חזירה לקומות הצוואר, ניתן בחלק מהמקרים לרפא את החולה ע"י קרינה עם כימוטרפיה ללא צורך בכריתת גרון מלאה, ובדרך זו לשמור על איכות החיים של החולה.

לסיכום: יש להדגיש, שההחלטה על הטיפול המועדף בסרטן קשקשי של בית הדיבור, מתבצעת בשיתוף פעולה מלא בין מנתח א.א.ג., רופא קרינה (radiation oncologist) ואונקולוג קליני (medical oncologist), במסגרת של מרפאה משותפת (multidisciplinary clinics).

ד"ר סוולנה זלמנב-פיירמן, היחידה לרדיותרפיה, אסותא מרכזים רפואיים

לתוצאה טובה יותר לעומת שיטות קיטוע אחרות. היתרון האבסולוטי בהישרדות היה בשיעור של 8 אחוז לחמש שנים.

מדובר בטיפול קרינתי שניתן פעמיים ביום במקטעים קטנים בהפרש של שש שעות לפחות ממקטע למקטע. שיטה זו מאפשרת לתת מנה כוללת גבוהה יותר ללא סיבוכים מאוחרים ברקמות הבריאות, אבל בגלל הלוגיסטיקה המורכבת (צורך באשפוז או אשפוז יום) לא נעשה בשיטה זו שימוש נרחב כיום בארץ. ניתן לשקול לטפל בשיטה זו במקרים בהם לא ניתן לשלב קרינה עם Cisplatin עקב, לדוגמה, תפקודי כליות ירודים או כאשר לא ניתן לטפל ב-Cetuximab.

טכנולוגיות חדשות

בשנים האחרונות, התפתחו טכנולוגיות קרינה חדשות, המאפשרות מתן טיפול מדויק יותר. הטיפול הקרינתי בתכנון תלת מימדי נמצא, מזה כ-15 שנים, בשימוש נרחב בעולם, ובכל מכוני הקרינה בארץ. להבדיל מטיפול רגיל בתכנון דו מימדי, אשר בו שדות הקרינה מתכוננים על סמך שיקוף וצילום רגיל, תכנון תלת מימדי מתבצע על בסיס CT. התכנון מבוסס על דימות באמצעות CT, המאפשר הדגמה תלת ממדית של הגידול וכפועל יוצא מכך דיוק טוב יותר של הטיפול עצמו.

בשנים האחרונות, תופסת תאוצה טכנולוגיה חדשה בשם IMRT – intensity modulated radiotherapy ומתחילה להיכנס לשימוש יום יומי גם במספר מרכזים בארץ. בשיטה זו התפלגות מנת הקרינה טובה יותר וניתן להקטין הגידול תוך פגיעה מזערית באיברים הבריאים הנמצאים בסמוך לגידול (ראו כתבה נפרדת על טכנולוגית IMRT).

כידוע, טיפול קרינתי לגידולי ראש צוואר גורם לתופעות לוואי קשות לטווח ארוך, בעיקר עקב

מהמקרים ואף יותר ומצד שני, הוא גורם לרעילות חריפה (acute toxicity) קשה במהלך הטיפול ב-70–75 אחוז מהמקרים. לאחר פרסום ב-2004 של New England Journal of Medicine, מחקר משותף של קבוצה לרדיותרפיה מאירופה ומארה"ב, שבו שולבה קרינה עם תרופה ביולוגית בשם Cetuximab, צצה אפשרות טיפולית נוספת: שילוב של קרינה עם תרופה ביולוגית, ושילוב זה גורם לפחות תופעות לוואי חריפות לעומת שילוב עם Cisplatin, וכמו כן נטבל טוב יותר על ידי החולים¹³.

התקדמות נוספת בטיפול כימי בחולים עם סרטן קשקשי של ראש-צוואר היא שילוב של תרופה Docetaxel בטיפול כימי נאו-אדג'ובנטי יחד עם Cisplatin ו-5FU.

בחודש אוקטובר השנה פורסמו ב-New England Journal of Medicine שני מחקרים קליניים: אחד מאירופה והשני מארה"ב. בשניהם בוצעה השוואה אקראית בין טיפול כימי סטנדרטי לפני קרינה, הכולל Cisplatin ו-5FU לעומת שילוב של אותן תרופות עם התרופה הצטוטוקסית Docetaxel. בשני המחקרים היו התוצאות זהות: תוספת Docetaxel שיפרה את סיכויי ההישרדות הכללית באופן מובהק סטטיסטית^{14,15}.

השאלה הבאה הנשאלת היא, מהי שיטת הטיפול הקרינתית הטובה והיעילה ביותר לשימור בית הדיבור?

בשנת 2006 פורסמה ב-Lancet מטא-אנליזה שבוצעה על ידי J Bourhis¹⁶. מטרתה הייתה לבדוק איזה סוג של קיטוע קרינה הוא היעיל ביותר. המטא-אנליזה כללה 15 מחקרים בהן השתתפו 6,500 חולים שסבלו מגידולי ראש צוואר, כאשר רוב הגידולים היו של הלרינקס ושל האורופרינקס. שיטת הקיטוע מסוג hyperfractionation הביאה

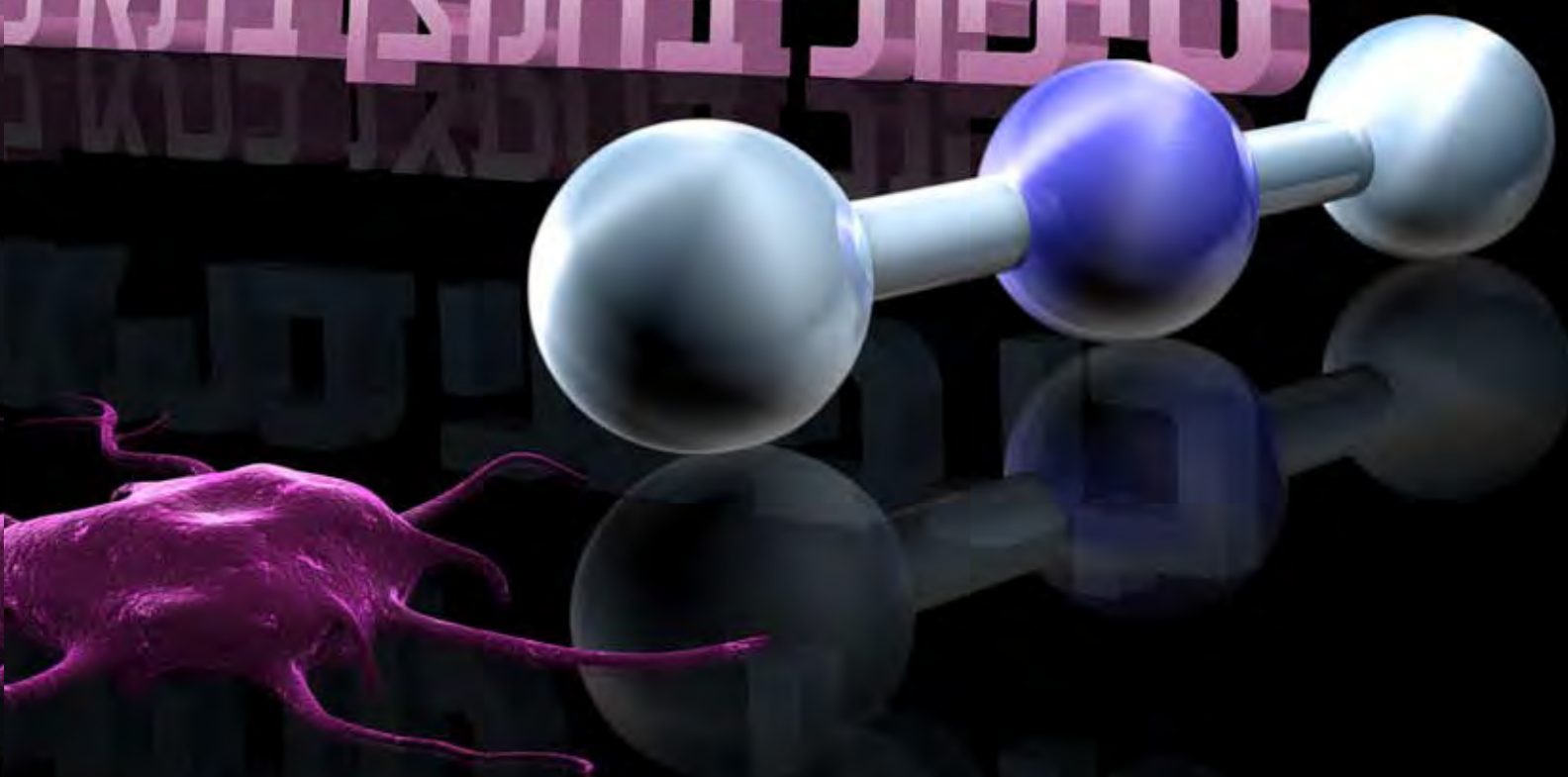
רשימת מקורות

1. משרד הבריאות, רשום הסרטן הלאומי בישראל.
2. U. S. National Cancer Institute, SEER Cancer incidence in four member countries of the Middle East
3. Clinical Radiation Oncology Gunderson & Tepper 2nd edition pp 735-736
4. Jesse RH. The evaluation of treatment of patients with extensive squamous cancer of the vocal cords. Laryngoscope. 1975 Sep;85(9):1424-9.
5. Bryce DP. The management of laryngeal cancer. J Otolaryngol. 1979 Apr;8(2):105-26.
6. [No authors listed] Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med. 1991 Jun 13;324(24):1685-90.
7. Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM et al Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. Head Neck. 1994 Jan-Feb;16(1):39-44
8. Price L, Shaw HJ, Hill BT. Larynx preservation after initial non-cisplatin containing combination chemotherapy plus radiotherapy, as opposed to surgical intervention with or without radiotherapy in previously untreated advanced head and neck cancer: final analysis after 12 years follow-up. J Laryngol Otol. 1993 Mar;107(3):211-6.
9. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA et al Definitive radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the larynx J Clin Oncol. 1997 Jun;15(6):2394-402
10. Rosenblatt E, Siegelman – Danieli N, Zidan J et al Preservation of the larynx in advanced cancer – experiences of oncology department, Rambam Medical Center, Haifa Harefuah, 2000 Oct;139(7-8):271-4, 326
11. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data.MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of chemotherapy on head and neck cancer. Lancet.2000 Mar 18;355 (9208):949-55
12. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, et al Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 2003 Nov 27;349(22):2091-8

13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):567-78.
14. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, et al. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med. 2007 Oct 25;357(17):1695-704.
15. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, et al TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med. 2007 Oct 25;357(17):1705-15.
16. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet. 2006 Sep 2;368(9538):843-54.
17. Pacholke HD, Amdur RJ, Morris CG, Li JG et al. Late xerostomia after intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiotherapy. Am J Clin Oncol. 2005 Aug;28(4):351-8.
18. Saarilahti K, Kouri M, Collan J, Kangasmäki A, et al. Sparing of the submandibular glands by intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. Radiother Oncol. 2006 Mar;78(3):270-5.
19. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Sep 1;57(1):61-70.
20. Eisbruch A, Ship JA, Dawson LA, Kim HM, Bradford CR, et al Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. World J Surg. 2003 Jul;27(7):832-7.
21. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, et al Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jun 1;68(2):396-402.

נוזקי קורונה כורקמה בריא

טיפול בחקצן בתא



הרחבת המודעות לטיפול בחמצן בתא לחץ, תאפשר לחולים רבים יותר לקבל את הטיפול, אשר עשוי לרפא אותם מתופעות הלוואי של הקרינה

ד"ר יהודה מלמד

ה-MRI מתאריך 8.5.06 ומתאריך 27.8.06 וקיים שיפור בהשוואה בין הבדיקות, כיוון שהטיפול היחיד שהחולה קיבל בין שתי הבדיקות הנ"ל היה הטיפול בתא הלחץ ונראה כי זהו הגורם לשיפור הקליני וההדמייתי. בעת כתיבת שורות אלו, כשמונה חודשים לאחר סיום הטיפולים, אין לחולה כל סימני הידרדרות, התהליך הפתולוגי ברקמה הבריאה בעטייה של הקרינה הטיפולית, נעצר!

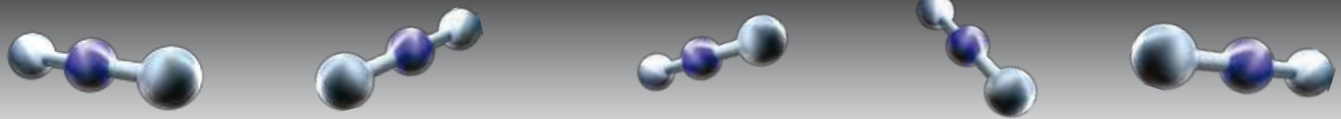
א.ג., בן 79, קיבל טיפול קרינתי בשל קרצינומה בפרוסטטה. שנתיים לאחר מכן הופיע דימום משלפוחית השתן. החולה אושפז פעמים רבות, עבר טיפולי צריבה וקריתת, אולם הדימומים הופיעו בכל פעם מחדש. באשפוזו האחרון, כשנה לאחר הופעת הדימומים, הזדקק לשבע מנות דם ולשטיפות מרובות עקב עצירת שתן על רקע הדימום. הפעם הוא נשלח לטיפול בתא לחץ. לאחר כ-20 טיפולים נצפה שיפור, הופחת הדימום ולאחר 30 טיפולים נפסק הדימום לגמרי. החולה השלים 40 טיפולים. בעת כתיבת שורות אלו, כשנה לאחר סיום הטיפולים, א.ג. חזר לעצמו, בן 84, נראה צעיר מגילו, צועד כל יום וללא כל הפרעות במתן שתן.

חמישה אחוזים מהחולים העוברים טיפול קרינתי בגן גידול

ה.א., בן 50 במעקב אונקולוגי עקב ALL, טופל בהקרנות גם לאזור המוח. כחצי שנה לאחר ההקרנות הופיעו הפרעות ריכוז, הפרעות שיווי משקל ובמיוחד הפרעות בשדה הראייה שהלכו והחמירו. בבדיקת שדות הראייה אובחן חסר במחצית עליונה של שדה הראייה מימין ובמחצית התחתונה בעין שמאל (ראה צילום מס' 1) וצילום מס' 11 בעמ' הבא). בבדיקה חוזרת לאחר כשבועיים נראתה החמרה משמעותית. ב-MRI אובחן תהליך פתולוגי ספק בצקת ספק דמיליניזציה באזור הכימסה האופטית. האבחנה, פתולוגיה על רקע נזק קרינתי (ראה צילום מס' 2).

ה.א. החל בסדרה של 30 טיפולים של 90 דקות נשימת 100 אחוז חמצן בתא הלחץ בשתי אטמוספירות מוחלטות. בתום הטיפולים החולה דיווח על שיפור ניכר בריכוז, בשיווי המשקל ובעיקר הופסקה ההידרדרות במצב הראייה. שיפור ניכר נצפה בבדיקת שדות הראייה (ראה צילום מס' 3 ו-33). ב-MRI נראה שיפור ניכר, נפיחות הכימסה חלפה (ראה צילום מס' 4). הנוירולוג המטפל כותב במכתב סיכום הבדיקות שלאחר סיום הטיפולים: "בישיבת תטגן מחלקתית שהתקיימה בתאריך 7.9.06 בוצעה הוויזיה של צילומי





מאפשר הגדלת מיוני החמצן בדם בצורה מומסת, מעל ומעבר ליכולת הקשיחה של ההמוגלובין, זאת כתוצאה מנשימת החמצן בתא לחץ בתנאי לחץ סביבתי הגבוה מאטמוספירה אחת ובכך לגרום להמסתו בפלזמה עד למינונים של 7 סמ"ק חמצן ב-100 סמ"ק של פלזמה. מינונים עצומים אלה לא רק שמאפשרים לרקמה לקבל את החמצן היישר למיטוכונדריות בצורה דיפוזית ללא צורך לפרוק מההמוגלובין (חיסכון באנרגיה), שבמצב זה נשאר רוי גם בצד הווריד, אלא בנוסף פועלים תהליכים פיזיולוגיים רבים בעטיו של מצב ההיפראוקסיגנציה המיוחד הזה, תהליכים להם משמעות קלינית טיפולית במקרי פתולוגיה רבים. נבחן עתה אותם המנגנונים המסבירים יעילותו הטיפולית הייחודית של החמצן בטיפול בפתולוגיה העלולה להיגרם לרקמה בריאה כתוצאה מקרינה ריפויית.

מנגנוני פעולה פיזיולוגיים

היפראוקסיגנציה ברמה הגבוהה הניתנת בטיפול ההיפרברי בתא הלחץ מביאה לשיפור החמצון הרקמתי (להזכירם, ערך חמצן תקין ברקמה התת עורית בערכים של לחץ חלקי הוא 60-40 מילימטר כספית). רמות החמצן עשויות לעלות ברקמה איסכמית מ-30-20 מ"מ כספית לערכים טיפולים של 800-1,800 מ"מ כספית, תוך כדי נשימת חמצן בתא הלחץ בלחצי סביבה של 2-2.4 אטמוספירות מוחלטות. ערכים אלה מביאים לתגובה חזקת טריקטורית פיזיולוגית חזקה ביותר יחד עם ירידה בזרימת הדם בין 20-30 אחוז, אך זאת יחד עם עלייה משמעותית מאוד של רמת החמצן ברקמה. אין אף פרוצדורה רפואית או תרופה כלשהי מוכרת הגורמת לשני מנגנונים פיזיולוגיים אלה לפעול בו זמנית - כלומר ירידה בזרימת הדם ועלייה בחמצון הרקמתי. עובדה זו מתאפשרת רק ברמת החמצון הרקמתי בערכים הניתנים בתא הלחץ. מנגנון פיזיולוגי זה גורם לירידה מיידיית בלחץ התוך גולגולתי ולספיגה הדרגתית של בצקת. למנגנון זה, מתווספת גם עובדת הפרשי הלחץ האוסמוטי כתוצאה מהפרשי הלחץ החלקי הגדולים של החמצן התוך קפילרי

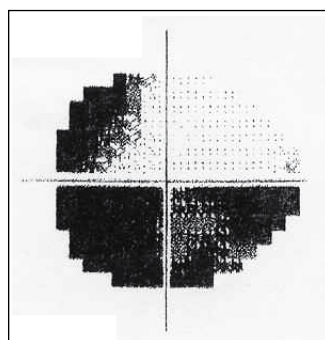
המתבטאת בשלב ראשון בירידת חדריות האנדותרל הקפילרי וגורמת לבצקת מקומית. פתולוגיה זו ניתנת לאבחון על ידי MRI כבר בשלבים הראשונים. הבצקת עלולה להביא, כאמור, לעלייה בלחץ התוך גולגולתי, להפרעה בפרפוזיה, לירידה משמעותית בזרימת הדם ולאויסכמיה, לחסימה ולתחילתו של תהליך נקרוטי בעיקר של החומר הלבן (תרשים א'). המנגנון הפתולוגי השני של הנזק הקריני הוא פגיעה ישירה בתאי האנדותרל הקפילרי עצמם ותחילתו של תהליך פיברוטי המביא להפרעה בזרימה המיקרוצירקולרית, חסימות בקצוות הקפילרות ומכאן Cerebrovasculopathy-7 ולנזקים ברקמת המוח. המנגנון הפתולוגי השלישי האפשרי הוא פגיעת הקרינה ישירות בתאי האוליגודנדוציטים בשלב הפרוליפריציה, פגיעה המביאה לדמיאליזציה, גליזיס ונקרוזיס - תהליך המביא גם הוא להחרפת הבצקת. פתולוגיה קריניתית מעין זו מתאפיינת בהפרעה בחמצון הרקמתי בשטח נרחב של הרקמה. במרכז השטח הפגוע, לחצו החלקי של החמצן ברקמה נמוך והוא עולה לאורך ציר האורך במתונות רבה עד לאזור הרקמה הבריאה, שבה הלחץ החלקי של החמצן ברקמה תקין. אחד התנאים לתהליך ריפוי רקמה ותחילתו של תהליך הניאוסקולריזציה, חידוש כלי דם קפילרים, הוא תהליך שטריגר הפעלתו תלוי, בין השאר, במפל לחצי חמצן גדולים בין מרכז הפתולוגיה האיסקמית לבין הרקמה הבריאה הקרובה לו. היות ששטח נפח הרקמה הפתולוגית על רקע נזק הקרינה הוא רחב וגדול בדרך כלל, ממרכז הרקמה הפגועה ועד שוליה הנושקים לרקמה הבריאה, הלחץ החלקי של החמצן עולה רק במתונות קטנה, ועל כן הטריגר לתחילת תהליך חידוש כלי דם אינו מופעל. במילים אחרות, הגוף אינו מזהה במקרה מיוחד זה את רקמת שלושת ה-H כרקמה פתולוגית ועל כן לא מתחיל תהליך טבעי של ריפוי. כאן טמון הרציונל הטיפולי של ההיפראוקסיגנציה בתא הלחץ, שהסבר לו יבוא בהמשך. מכשח החמצן עם הפיזיקה והפיזיולוגיה בתא הלחץ,

כלשהו עלולים לסבול מזקי הקרינה לרקמה הבריאה הנמצאת בסמוך לגידול. הטיפול הקריני נמצא בפיתוח מתמיד ועם ההצלחות מסתמנות בשנים האחרונות אף נטייה להעדת הטיפול הקריני, כמה שניתן, על פני מעורבות כיחורית. למרות שכלולי טכנולוגיית הטיפול הקריני, עדיין אחוז מסוים זה של החולים לוקה בתופעת לואי של זקי הקרינה לרקמה הבריאה, זמנים פתולוגיים שעד לאחרונה לרפואה היה קשה להתמודד עימם.

תאי הרקמה הבריאה שבסמוך לרקמת הגידול הם הטרוגניים, מסוגים שונים, כתאי שריר, תאי אנדותרל, תאי עצב, פיברובלסטים, תאי עצם וכדומה, ותגובתם לקרינה הריפויית תלויה במידת הרגישות של כל סוג וסוג. קרינה מיינת במינון ריפויי (מעל 6,000 cGy, 5,000) עלולה לגרום לפגיעה ברקמה הבריאה עקב פגיעה ישירה באנדותרל כלי הדם הקטנים, תהליך המביא לפגיעה בפרפוזיה, והרקמה הופכת לדלת כל ומכאן לדלת חמצן. בנוסף, קיימת פגיעה ישירה בתאים, המביאה גם לפגיעה בתאי הפיברובלסטים ולפגיעה ביכולת ייצור קולגן. התוצאה הסופית, שמתפתחת במשך חודשים ושנים, גורמת לפיברוזיס, להרס הרקמה ולנזק, ומכאן השם: The Three H tissue (Hypovascular, Hypocellular, Hypoxic). התהליך עלול להיות דמוי דלקתי ישיר וחרף סמוך לגמר הטיפולים וסימניו הקליניים יופיעו עד כחודשיים, אך לחב הוא כרוני ומתבטא קלינית לאחר כחצי שנה, שנה ואפילו מספר שנים לאחר סיום סדרת ההקנות הטיפוליות. התפתחות המנגנון הפתולוגי דומה למדי ברקמות שונות, אולם ברקמת המוח משמעות הפגיעה הווסקולרית היא פגיעה ב-BBB, והבצקת הנלוות מביאה לעלייה בלחץ התוך גולגולתי עם כל המשמעות הנוירולוגיות המתלוות לתופעה קשה זו, המטופלת במינונים גבוהים של סטראוידים.

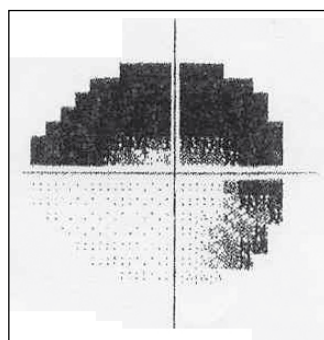
שלושה מנגנונים פתולוגיים

ניתן לשער שלושה ערוצי מנגנון פתולוגי הפועלים ברקמת מוח עקב הנזק הקריני לרקמה הבריאה: האחד והעיקרי הוא המנגנון הווסקולרי, פגיעה ב-BBB



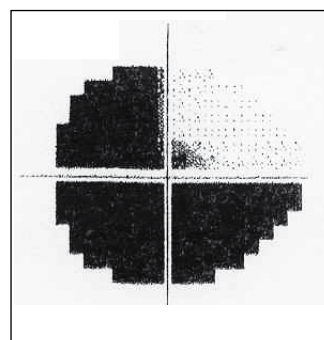
צילום מס. 3. ב.

שדה ראייה עין שמאל לאחר הטיפול



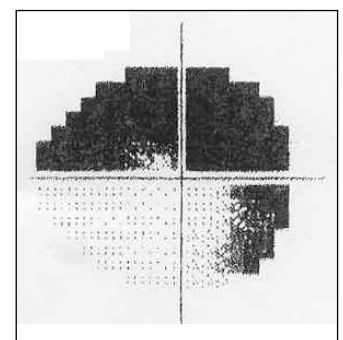
צילום מס. 3. א.

שדה ראייה עין ימין לאחר הטיפול



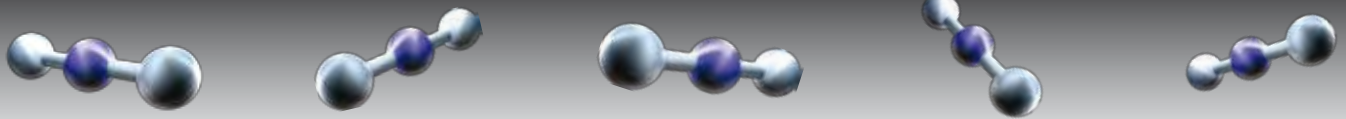
צילום מס. 1. ב.

שדה ראייה עין שמאל לפני הטיפול

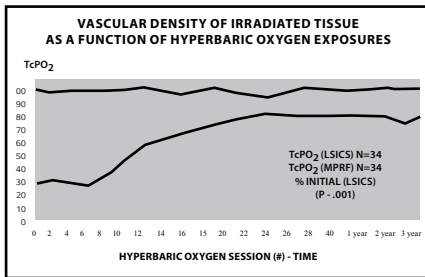


צילום מס. 1. א.

שדה ראייה עין ימין לפני הטיפול



תרשים ג': מדידת TCPO2 אצל חולים המטופלים בנזקי קרינה



בציר ה Y לחץ חלקי של חמצן במילימטר כספית ובציר ה X מספר ימים, כל יום טיפול HBO. הקו העליון מראה מדידה יומית באזור בריא של החוליה, הקו התחתון, מדידה יומית באזור עם נזק קרינתי, ניתן לראות כיצד לחצו החלקי הרקמתי של החמצן מתחיל לעלות לאחר 6-8 טיפולים ומגיע לאחר כ-24-20 טיפולים עד כ-85 אחוז מערכו התקין.

מתוך עבודתם של Marx וחבריו:

Marx RE and Johnson RP "Problem wounds in oral and maxillofacial surgery, the role of hyperbaric oxygen" in Problem wounds the role of oxygen, JC Davis and TK Hunt (Eds) N.Y Elsevier 1998.

ספרו של Harry T Whelan ו Eric P. Kindwall
Hyperbaric Medicine Practice 1994 First Edition
הוצאת Best Publishing Company ובהסכמתם.

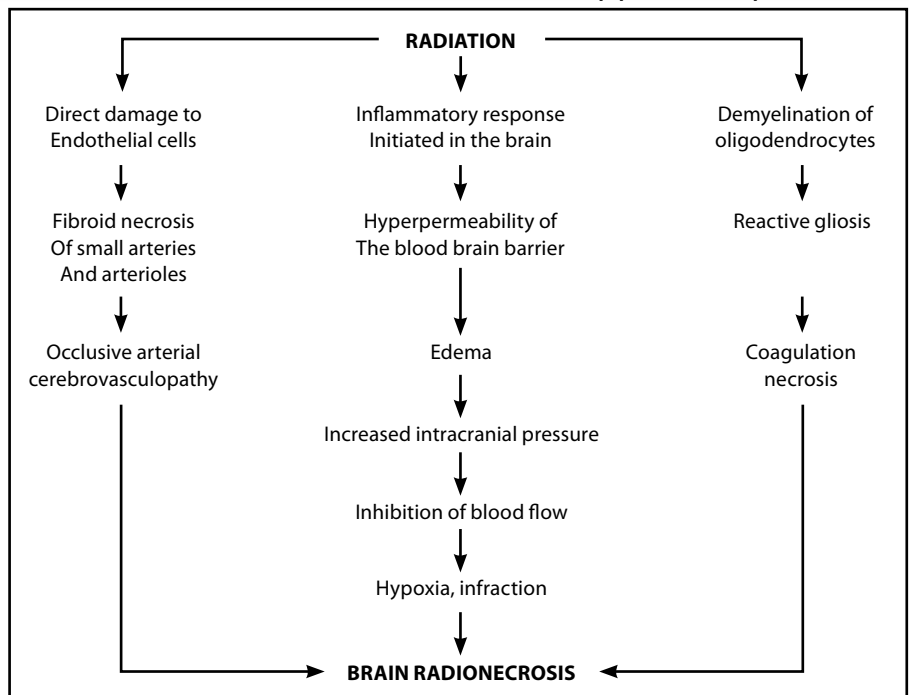
המשפרים את הנזק הקרינתי למוח ניתן לראות בתרשים ב'.

תא לחץ וסל הבריאות

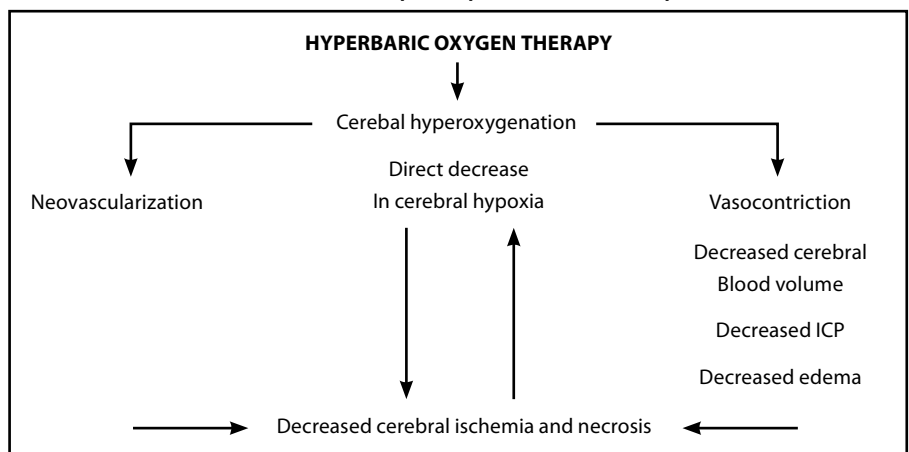
בסל השירותים של משרד הבריאות, על פי חוק הבריאות הממלכתי משנת 1994, נכללו 15 הוריות טיפול לתא לחץ (חומר מנהל רפואה מס' 37/99 משנת 1999). שתי הוריות טיפול נפרדות הוקדשו לנזקי קרינה ריפויית ברקמה בריאה. א. "נזקי קרינה מאוחרים לרקמה רכה ועצם הכוללים: Osteoradionecrosis, Radiation proctitis, Breast radiation injury, Radiation cystitis, Xerostomia". לאחרונה, על רקע פנייה בנושא, הבהיר משרד הבריאות כי גם רקמת מוח נחשבת לרקמה רכה ועל כן טיפול בתא לחץ לנזקי קרינה ריפויית לרקמת מוח כלול גם הוא בפיסקה זו בסל השירותים!

ההוריה השנייה בסל הנה "לפני ואחרי פעולה כירורגית משקמת ברקמה מוקרנת". הוריה טיפולית זו אושרה לאחר הוכחת המנגנון הפיזיולוגי המיוחד של ההיפראוקסיגנציה ברקמה מוקרנת המביא לתהליך החידוש והשגשוג של כלי הדם הקפילרים והשפעתו על הפיברובלסטים האוסטאוקלסטים והאוסטאובלסטים. המנגנון הפיזיולוגי להחשת הנאוסקולריזציה ותהליך האוסטאוגנזה ברקמה מוקרנת על ידי היפראוקסיגנציה בתא לחץ, קיבל Level I בקריטריונים של Evidence Base Medicine כפי שהתקבלו במפגש קונסנזוס בשנת 2002 של החברות האירופאיות לאונקולוגיה ורדיותרפיה יחד עם החברה האירופאית לרפואה ההיפרברית. הוריות טיפול אלו מקובלות גם על ידי הארגון לרפואה ההיפרברית האמריקאי.

תרשים א. המנגנון הפתולוגי בנזק קרינתי למוח

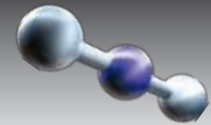
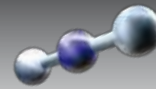
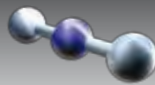
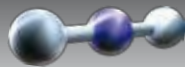
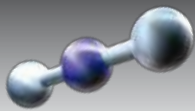


תרשים ב. מנגנוני ההיפראוקסיגנציה המשפרים נזק מוחי קרינתי



כספית, אך בשולי הרקמה הפתולוגית ליד הרקמה הבריאה הוא עשוי עתה להגיע גם ל-800 או 1,800 מ"מ כספית. מפל גדול זה של לחצים מהווה טריגר לתחילת תהליך הנאוסקולריזציה. תהליך אותו אפשר למדוד כל יום על ידי מדידות TCPO2 (כפי שחאים בתרשים ג'), אם סוג הרקמה מאפשר זאת, או לספור קפילרות במיקרוסקופ או בצילום אנגיורפיה המראה הרחבת המיטה הקפילרית לאחר 20-25 טיפולים (ראה צילום 5-6). מנגנון נוסף, הרביעי במספר, קשור להשפעת החמצן על שגשוג פיברובלסטים והגדלת יצירת הקולגן ומכאן להחשת ריפוי פצע, במיוחד אם הוא על רקע של נזק קרינתי לרקמה. סיכום מנגנוני ההיפראוקסיגנציה בתא לחץ

והרקמתי, הפרשים הגורמים לאפקט "משאבה אוסמוטית", המקטין גם הוא את הבצקת. המנגנון הפיזיולוגי הטיפולי השלישי והעיקרי של החמצן בתנאי הלחץ החלקי הגבוה, הוא המנגנון המהווה טריגר לתחילת תהליך הנאוסקולריזציה ברקמה הפתולוגית על רקע נזקי הקרינה. כפי שראינו, בעיבורה של רקמת ה-H3 הניזוקה, הלחץ החלקי של החמצן עלול להיות פחות מ-20 מ"מ כספית, ובמקום הבריא הנמצא במרחק, הלחץ החלקי של החמצן ברקמה מגיע ל-40-60 מ"מ כספית, שזה ערך תקין. בעת נשימת 100 אחוז חמצן בתא הלחץ בלחץ סביבתי של 2-2.4 אטמוספירות מוחלטות, הלחץ החלקי של החמצן במרכז הרקמה עשוי לעלות מ-20 עד 50 מ"מ



תופעות הלואי לטיפול ההיפרברני נדירות מאוד. אם יש תופעות כאלו, הן נובעות בדרך כלל מקושי בביצוע איזון הלחצים באוזניים או בסינוסים. כדי למנוע נזק כלשהו, צוות מיומן צמוד לחולים במשך כל הטיפול ומדריך אותם כיצד יש לבצע פעולות איזון אלו. לעיתים נדירות, נשימת החמצן גורמת לתחושות אי נוחות. במקרים כאלה פשוט מסיירים את מסכת החמצן והתופעה חולפת. המטופלים בתא הלחץ בפרופילי הטיפול הרגילים אינם נחשפים לתופעות "הרעלת החמצן", לא במערכת הנשימה ולא במערכת העצבים המרכזית – תופעות מוכרות אלה העלולות להיות בצלילות עם מכשירי חמצן. מתברר שדווקא טיפולים חוזרים בתא הלחץ "מחסנים" את המטופל בכך "נקי חמצן אפשריים". תוצרי החמצן, הרדיקלים החופשיים שאותם אופנוי לזהות כיום כאחד הגורמים להזדקנות, הם האחראיים לתופעות הלואי של "הרעלת החמצן". החשיפות החוזרות ונשנות להיפראוקסיגנציה במהלך סדרת הטיפולים בתא הלחץ יוצרות אף עודף של מנגנונים אנטיאוקסידנטיים בגופו, ואלה מנטרלים את "תוצרי החמצן" ביעילות רבה ביותר.

לסיכום: דימומים משלפוחית השתן כתופעת לוואי מקרינה ריפויית לפרוסטטה, דימומים מהמעי לאחר הקרנות ריפויית לסרטן הרוחם, פיסטולות בקנה הנשימה לאחר הקרנות ריפויית לקרצינומה בלארינקס, טיפולי שיניים חוזרים, פעולת שחזור מנדיבולה או מקטילה עקב נזק הקרנות ריפויית בעבר, בצקת מוח מנזקי קרינה – בבעיות רפואיות כאלה ניתן לטפל כיום ביעילות רבה מאוד בעזרת מינוני חמצן גבוהים הניתנים בתא לחץ בצורה בטוחה ביותר.

מתוך כ-20,000 חולי סרטן חדשים המתגלים בארץ מדי שנה, כ-9,400 חולים מופנים לטיפול קרינה בששת מכוני הקרינה הקיימים בארץ, בהם מוקרנים כל יום כ-800 חולים. כ-50 אחוז מהם מקבלים מנה ריפויית ו-5 אחוז מהם עלולים לסבול מנזק קרינתי לרקמה הבריאה. כלומר, מדי שנה מתווספים כ-200 חולים, העלולים לסבול מנזקי קרינה לרקמה בריאה. בתא הלחץ של הקרינה הרפואית רמב"ם ובית החולים אלישע בחיפה ובתא הלחץ של מרכז רפואי אסף הרופא בצריפין, מטופלים היום כ-5-2 חולים ביום בלבד, עקב נזקי קרינה. ב-10 השנים האחרונות טופלו בחיפה כ-80 חולי קרינה בלבד, מספר קטן מאוד בהתחשב במספר החולים הגדול בארץ – על פי הנתונים שהוזכרו – הנזקים לטיפול זה. הרחבת המודעות לאפשרות טיפולית זו אצל המטופלים בחולים אלה, תאפשר לחולים רבים יותר לקבל טיפול זה, הנמצא בסל השירותים, והוא האפקטיבי ביותר לרפאם מתופעות הלואי של הקרינה הריפויית.

הקליניים ועבודות המחקר הקליניות בנושא, זאת בעיקר כתוצאה מחוסר מודעות מספקת אצל ציבור הרופאים לאפשרות טיפולית זו. ביחידה לרפואה היפרברית המשותפת לבית החולים רמב"ם ואלישע טופלו משנת 1997 ועד היום קרוב ל-100 חולים בלבד עם נזקי קרינה לרקמה בריאה. תוצאות הטיפול מצביעות על 72 אחוזי הצלחה ויותר.

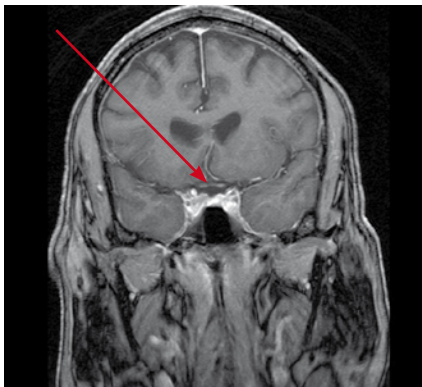
תופעות לוואי

רק לעתים נדירות יש הוראות נגד מוחלטות המונעות טיפול בהיפראוקסיגנציה היפרברית בתא לחץ. למשל, במקרים של חזה אוויר בלתי מנוקז. כאשר מדובר בחולים שעברו הקרנות טיפוליות בגין גידולים ממאירים, יש לזכור כי סוגים שונים של טיפולים כימותרפיים כגון הבלאומיצין והאדריאמיצין עלולים לחשוף את החולה לנזקי הרעלת החמצן. על כן, חולים אלה עוברים בירורים מתאימים, בדיקות נוספות כתפקודי ריאות ואחרות לפי הצורך, לפני תחילת הטיפול ההיפרברית, והפרופיל הטיפולי של המטופל בתא הלחץ נקבע רק לאחר מכן, בהתאם,

לחולים אלה, בעיקר לסובלים מנזקי קרינה כרוניים לאחר הקרנות לאזור הצוואר עם Radiation chondronecrosis של קנה הנשימה ופיסטולה שאינה נסגרת, אלה המקקים לטיפול שיניים כרוניים עקב נזקי הקרינה והשתלות חוזרות עקב אי קליטת שתל, דימומים מהשלפוחית או מהמעי הגס התחתון שאינם מגיבים לטיפולים שונים – הטיפול ההיפרברית בתא לחץ הוא הטיפול היעיל ביותר המאפשר להבריא את הרקמה על ידי חיזוש המיטה הקפילרית עד כ-85 אחוז ממצבה לפני הנזק הקרינתי.

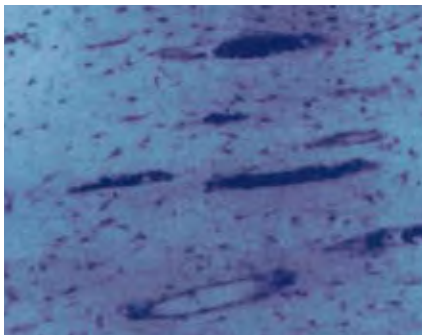
עבודות קליניות, בעיקר של Marx וחבריו, הראו כי פעולות כירורגיות ברקמה מוקרנת, בעיקר בניתוחי פה ולסת, מגיעות ל-90 אחוזי הצלחה במידה והן מבוצעות על פי הפרוטוקול של 20 טיפולים בתא לחץ לפני הפעולה הכירורגית ועשרה טיפולים נוספים לאחר סיום הפעולה הכירורגית. זאת לעומת 45-50 אחוזי הצלחה באותן פעולות כירורגיות ללא הפרוטוקול הטיפולי בתא לחץ.

למרות ההתעוררות בשנתיים האחרונות, בספרות ובפרסומים הרפואיים מעטים עדיין הדיווחים



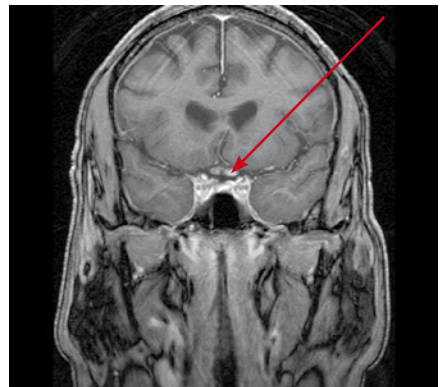
צילום מס. 4

MRI לאחר הטיפולים, ירידת נפיחות הכיאסמה



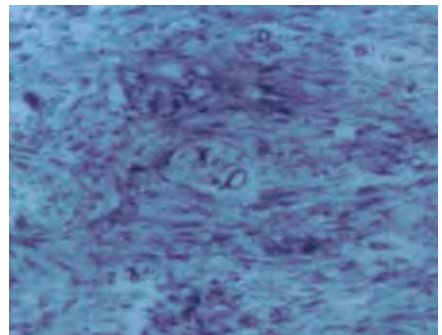
צילום 6

ביופסיה מאותו איזור ברקמה לאחר HBOT טיפולים ב-2.4 אטמוספרות HBOT ניראה היטב גידול מספר הקפילרות



צילום מס. 2

MRI לפני הטיפולים, נפיחות הכיאסמה



צילום 5

ביופסיה מארבת באזור רקמה מוקרנת רקמת "שלושת ה-H" לפני HBOT20 רואים חסר קפילרות ותאים פעילים

נילקה מעבודתם של Marx ושותפיו:

Marx RE et al "Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiation tissue" Am. J. Surg. 1990; 160:519-524.
בספרו של Eric. P. Kindwall ו-1994 First Edition Hyperbaric Medicine Practice Harry.T Whelan
הוצאת Best Publishing Company ובהסכמתם.

ד"ר יהודה מלמד, מנהל היחידה לרפואה היפרברית, בתי החולים רמב"ם ואלישע בחיפה

טיפול קרינתי בעוצמה מאופננת **IMRT**

השימוש ב-IMRT מאפשר השגת
תוצאות ריפוי משופרות ומזעור נזקים
לאיברים חיוניים, בטיפול הקרינתי

ד"ר צבי סיימון, ד"ר רפאל פפר

ה

טיפול ב-IMRT (intensity modulated radiotherapy) – קרינה מיינת בעלת עוצמה מאופננת מהווה פריצת דרך בטיפול קרינתי תלת-מימדי. בשנות השמונים החל השימוש בטומוגרפיה ממוחשבת לתכנון קרינה זו, אשר שינתה לחלוטין את הרדיותרפיה. אם לפני כן, הרופא צייר על צילום רנטגן קדמי וצדדי את שדות הקרינה על פי מיקום הגידול ביחס לעצמות השלד, בעידן הקרינה התלת מימדית נבנה מודל של החולה במחשב של המערכת לתכנון טיפול קרינתי. המודל משוחזר מחתכי הטומוגרפיה הממוחשבת וניתן להגדיר בו באופן מדויק את מיקום הגידול ביחס לאיברים סמוכים. מודל זה, מאפשר לרופא לראות את פיזור הקרן בגוף המטופל מכל כיוון אפשרי ולחשב בצורה מדויקת את מנות הקרינה לכל איבר המוגדר במודל. נתונים אלה מוצגים לרופא בצורות שונות המאפשרות השוואה בין מספר תוכניות טיפול, על מנת לבחור את הטיפול הטוב ביותר – הווה ואומר התוכנית שנותנת מנה מינימלית לגידול מחד גיסא ומנה הנמוכה ביותר לאיברים הסמוכים מאידך גיסא.

טכנולוגיית IMRT

ב-IMRT נעזרים בטכנולוגיה מיוחדת עם בקרה ממוחשבת בכדי לייצר מנות קרינה שנוצמות לגידול בדיוק מירבי. שדה הקרינה האחד של המאיץ נשבר למאות חלקים (תת-אלומות beamlets) שונים, כך שמתקבל שדה קרינה בעלת עוצמה מאופננת-IMRT. כאשר המחשב מזהה שתת-אלומה מסוימת תפגע באיבר חיוני בדרך לגידול, הוא יוכל להפחית את צפיפות הפוטונים בתת-אלומה זו של שדה הקרינה. מאידך, כאשר הוא מזהה מטרה גלויה ללא איבר חיוני בדרך, ניתן לאפשר מעבר מירבי של פוטונים בתת האלומה. בדרך כלל, מדובר בטווח שבין 7-9 זוויות קרינה ומכל כיוון דרוש פתרון אחר של חלוקת הקרן לתת-אלומות, על מנת להגיע, בסופו של דבר, לתוצאה הרצויה. במהרה התברר, כי השיטה הקלאסית של תכנון קרינה בה הרופא והפיזיקאי מטמים מספר אפשרויות של שדות קרינה ובחרים בטובה מביניהם, אינה מתאימה לטכנולוגיה בה מספר האפשרויות הוא למעשה כמעט אין סופי. לכן, פותחו אלגוריתמים מתמטיים ממוחשבים של תכנון הפוך (INVERSE PLANNING), הווה אומר שהרופא מגדיר במדויק איזה מינון קרינה רצוי לגידול כפי שהוא נראה בכל חותך של ההדמיה ואיזו מנה רצויה לאזורים סמוכים, העלולים לכלול תאי גידול מיקרוסקופיים. כמו כן קובע הרופא את המנה המקסימלית לאיברים הסמוכים בהתאם לגישויות של כל איבר ואיבר. ניתן אף לצייר את מנות הקרינה הרצויות (dose painting) לכל אזור על גבי חתכי הטומוגרפיה הממוחשבת. בנוסף למדדים אלה, ניתן היום להזין את המחשב במידע ביולוגי כגון הגדרת אזורים היפר-מטבוליים או היפוקסים בתוך הגידול (שמופּו על ידי PET), העמידים יחסית לקרינה ודורשים מנות קרינה גדולה יותר. כמו כן, ניתן להזין נתונים כגון ביטוי יתר של גנים או חישוב של הסתברות סטטיסטית לסיבוכן לרקמה בריאה. הפיזיקאי מזין את המחשב בנתונים והמחשב מבצע בדיקה של אין ספור תצורות של תתי האלומות מכל הכיוונים שהוגדרו מראש ומחשב את שכלול המנה עד שלבסוף הוא מציע פתרון העונה בצורה האופטימלית ביותר על הבקשה.

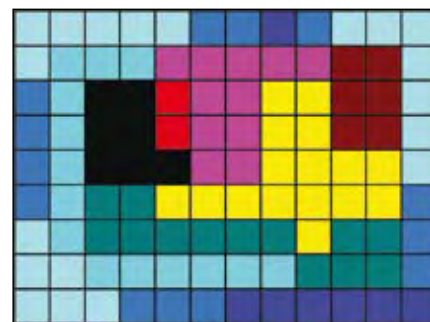
שברית שדה הקרינה לתת-אלומות מושג בעזרת צמצם רב עלים (Multi Leaf Collimator-MLC) המורכב בד"כ מ-120 עלים בעלי עובי של כ-8 ס"מ ורוחב של 3-5 מ"מ, העשויים מתרכיב עופרת ומסוגלים לחסום כמעט כליל את שדה הקרינה והוא יכול לעלה לנע באופן בלתי תלוי

מהעלים האחרים. על מנת להשיג שדה קרינה בעל שטח משתנה המותאם לכיוון קרינה מסוים, על העלים לבצע תנועה מורכבת כך שנוצר חלון צר שדרכו עוברים הפוטונים. ככל שהחלון פתוח באזור מסוים ליותר זמן, כך שטח הקרינה באותו אזור גדול יותר והתוצאה היא ששדה הקרינה מתחלק ליחידות שטח של סנטימטר מרובע (או פחות), ומנת הקרינה בכל תת-אלומה של השדה נקבעת לפי זמן החשיפה שלה לקרינה (ראה תמונה מספר 1). תנועה מורכבת זו מתוזמנת על ידי מחשב רב עוצמה. הואיל ולא ניתן בעזרת המוח האנושי לבקר את פתרון תנועת העלים לכל שדה מתבצע עבור כל שדה IMRT מערך ביקורת ואבטחת איכות קפדני בעזרת פנטומים, בהם ניתן לבדוק את התפלגות המנה ולבדוק סטיות מהתוצאה הרצויה.

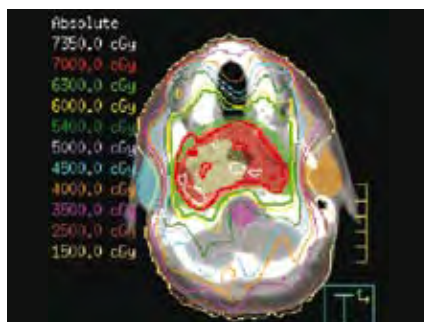
בעזרת IMRT ניתן להקרין גידול העוטף או הסמוך לאיבר חיוני תוך מזעור הקרינה לרקמה הבריאה. היתרון בולט בעיקר במטרות קעורות (concave) או מקיפות איבר חיוני שסבילותו לקרינה נמוכה יותר מאשר איבר המטרה, למשל גידולים ממאירים באיזור הראש והצוואר, בהם גזע המוח וחוט השדרה נמצאים בקרבת הגידול ומאחוריו, בלוטות הרוק יושבות מקדימה, וכלי הדם הגדולים נמצאים בתווך. כך, למשל, ניתן למזער את הקרינה לבלוטות הרוק ולשרירי הבלעיה ולצמצם השפעות לוואי חמורות של הקרינה כגון יובש בפה והפרעה בבלעיה. כמו כן, ניתן להוריד את מנות הקרינה לחלחולת בטיפול קרינתי של סרטן ערמונית ולהפחית באופן ניכר את שיעור הדמם הרקטלי הנגרם עקב הטיפול הקרינתי. הדבר מאפשר במקביל להגביר את מנת הקרינה לגידול ואולי לשפר את שיעור הריפוי. ברם, שיטה זו דורשת דיוק מירבי הואיל וסטיות קטנות עלולות להכניס את הגידול לאזור של מנה נמוכה ואת האיבר החיוני הסמוך לאזור מנה מירבי. כך, במקביל לפיתוח IMRT, נעשו עבודות רבות כדי להבין את תנועת הגידול בתוך הגוף כתוצאה מנשימה או כמכות הגז במעי או מידת המילוי של כיס השתן. באופן בלתי צפוי לחלוטין, למשל, התברר כי בלוטות הערמונית נעה עם הנשימה ומקומה יכול להשתנות בכ-1 ס"מ. בעקבות ההבנות הללו התפתח צורך לוודא את מיקום הגידול בתוך שדה הקרינה והתפתחה טכנולוגיה המוכנה IGRT. כאן, בעזרת מכשירי רנטגן, טומוגרפיה ממוחשבת ואף MRI המורכבים על המאיץ, ניתן לוודא את מיקום הגידול. בנוסף, קיימת אפשרות להשתיל לתוך הגידול סמנים פשוטים או אלקטרוניים המשדרים את מיקומם המדויק למערכת גלאים ומאפשרים תיקון המיקום תוך כדי טיפול.

בחודש פברואר 2007 התאסף הפורום להערכת טכנולוגיה בקליפורניה כדי לדון ב-IMRT כטיפול בסרטן הערמונית. בדיון השתתפו מומחים שונים והן נציגויות של קופות החולים, משרדי הבריאות הפדרליים, מוסד הסרטן הלאומי (NCI) נציג החולים והאיגודים המקצועיים של רופאי הקרינה וההדמיה. בדיונים קודמים של הפורום הוחלט, כי עדיין מדובר בטיפול ניסיוני בסרטן הערמונית, מכיוון שאין נתונים ממחקר השוואתי מבוקר המדגים שיפור בהישרדות לעומת הטיפול התלת מימדי הרגיל. תומכי טכנולוגיית IMRT העלו בפורום השגות כנגד 3 טענות עיקריות:

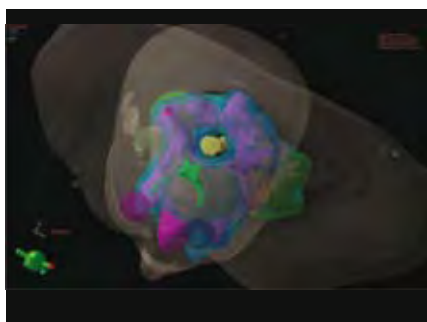
1. IMRT הינו שיפור משמעותי בטכנולוגיה הקיימת של טיפול קרינתי תלת מימדי ואינה טכנולוגיה חדשה הדורשת את בחינת הפוחם.
2. מחקרים דו-מימדיים, המוכיחים הקטנת הקרינה לאיברים חיוניים הינם עדות מספקת לאימוץ הטכנולוגיה ואין הכרח בניסויים בבני אדם.
3. קיימים חסמים רבים לבצוע מחקר השוואתי בין קרינה תלת מימדית לבין IMRT – ביניהם אי הסכמת החולים להשתתף



מפת שטף כל ריבוע מייצג תת-אלומה. הצבעים מייצגים שטף שונה של פוטונים



הפחתת המנה באזור גזע המוח תוך מתן מנה קורטיבית לגידול



מודל תלת מימדי. הסגל מייצג מנת קרינה טיפולית העוטפת את הגידול. חוט השדרה בצהוב ועצבי הראיה בירוק אינם נחשפים למנה גבוהה של קרינה

לאחר כריתת ריאה בעזרת IMRT, היו התוצאות הרוות אסון. הואיל וב-IMRT משתמשים ב-7-9 שדות סביב החולה במרווחים קבועים בדרך כלל, הסתבר כי הריאה הנוותרת כולה קבלה קרינה במנה נמוכה יחסית. אמנם הורו למחשב להגביל את הקרינה לריאה הבריאה לערכים מקובלים אך למעשה בתכנון קרינה תלת מימדית רגיל בשדות פשוטים היתה נמנעת כלל קרינה לריאה הבריאה. 6 חולים – כמחצית מהחולים שטופלו – נפטרו בעקבות אי ספיקה נשימתית שיוחסה לשילוב של כימותרפיה וקרינה מיותרת לריאה הבריאה.

ניתן, אם כן לסכם כי מדובר בטכנולוגיה עם פוטנציאל גדול לשפר את תוצאות הטיפול הקרינתי הן מבחינת רפיו והן מבחינת מזעור הנזק הקרינתי לאיברים חיוניים. טכנולוגיה זו דורשת רכישת מיומנויות חדשות לכל הצוות, זמן רב יותר בתכנון, באבטחת האיכות וגם בביצוע הטיפול. בישראל קיים מחסור חמור של כוח אדם בתחום הרדיותרפיה – חסרים מאיצים, רופאים פיזיקאים ודוזימטריסטים וקשה מאד ליישם טכנולוגיה זו. הסיבות למצב זה רבות, אך ניתן לסכם אותן בעיקר כהיעדר מודעות בנוגע לצורך בשינוי בקרב כלל הציבור, ציבור הרופאים והמוסדות הממונים ובמקביל בבעיות תקציביות כלליות של מערכת הבריאות.

במכון האונקולוגי בבית חולים שיבא טופלו מאז שנת 2004 כ-130 חולים ב-IMRT, מתוכם כ-80 חולים עם גידולי ראש צוואר וכ-50 חולים עם סרטן הערמונית. תוצאות הטיפול מסוכמות בימים אלה ובניתיים ניתן לראות כי מסתמנת מגמה ברורה של הקטנה בשיעור השפעות הלוואי של הטיפולים. בשנה שחלפה זה עתה, עשו מרכזים נוספים בארץ את צעדיהם הראשונים ב-IMRT. על מנת להפוך טיפול ב-IMRT לטיפול המקובל בכל המקרים, יידרש שינוי בסדרי העדיפות בתחום האונקולוגיה וכן מאמץ ברמה לאומית.

ד"ר צבי סיימון, סגן מנהל בכיר ומנהל השירות לברכותרפיה ביחידה לרדיותרפיה וד"ר רפאל פפר, מנהל היחידה לרדיותרפיה במכון האונקולוגי, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר במסונף לפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

אשר פוגע מאד בתחושת הנינוחות בחלל הפה ובחיניים וגורם לעששת מואצת. בנוסף, נגרמות הפרעות בבליעה כגון אספירציה או דיספגיה, הן עקב היצרות בושט והן עקב פגיעה תפקודית במנגנון הבליעה. אייזבורך וחבריו בצעו עבודה חלוצית המוכיחה כי ניתן להגביל את מנת הקרינה לבלוטות הרוק וכך לאפשר התאוששות טובה יותר של בלוטות הרוק מהקרינה, מבלי להפחית את אחוזי הרפיו. אייזבורך מצא כי השיפור באיכות החיים קשור בהתאוששות טובה יותר בבלוטות הרוק והוא באה לידי ביטוי כ-6 חודשים לאחר סיום הטיפול הקרינתי. חוקרים נוספים אשר ממציאים אלה ונמצא שיפור ניכר גם במדידת זרימת הרוק בקרב חולים שטופלו בעזרת IMRT לעומת טיפול תלת מימדי רגיל. לאחרונה, אפיין אייזבורך את שרירי הבליעה וכיצד לתכנן IMRT תוך מזעור הנזק למנגנון הבליעה. הגבלת מנת הקרינה לאיברי הבליעה למנה פחותה מ-50Gy מפחיתה באופן ניכר את הסיכוי להתפתחות היצרות.

בשנים האחרונות יש עדות לכך שהעלת מינון הקרינה מ-70 ל-78 Gy בעזרת תכנון תלת מימדי משפרת את ההישרדות ללא עדות ביולוגית לחזרת המחלה בטיפול קרינתי לסרטן הערמונית. אמנם, העלאת המינון לערמונית בשיטת קרינה קונבנציונלית מלווה בשיעור של כ-17 אחוז נזק למעי הגס, המתבטא בעיקר בדמם רקטלי. גם כאן, יש יתרון לשימוש ב-IMRT. זלצקי וחבריו הראו כי טיפול קרינתי לערמונית בשיטת IMRT, גם למנה גבוהה של 81Gy, מפחית את השיעור של דם מהלחולת לכ-2 אחוז.

ל-IMRT יש פוטנציאל למזער נזקי קרינה באתרי מחלה נוספים. לדוגמה בטיפול קרינתי טרום ניתוחי בסרקומות יש פוטנציאל להפחית את אחוזי הסיבוכים הניתוחיים על ידי הפחתת מנת הקרינה לעור באזור החתך המתוכנן. בגידולים של המוח ניתן למזער את מנת הקרינה באזור האוזן הפנימית ולהפחית את הסיכוי לירידה בשמיעה. בסרטן ריאה יש אפשרות למזער את החשיפה של הוושט והלב. הדוגמאות רבות ואין באפשרותי להארך כאן.

יחד עם זאת, יש לנקוט בזהירות בשימוש של IMRT בכל אתר ואתר. במזותליומה בו ניסו חוקרים מהרורד להקרין את כל חצי החלל של בית החזה

במחקר ובעיות מוסריות. חברות הביטוח המשלמות עבור הטיפול, עמדו על כך שדרושים מחקרים בני אדם. יחד עם זאת, לאור ההתפשטות המהירה של IMRT וקבלת הטכנולוגיה הן על ידי ציבור הרופאים והן על ידי ציבור החולים כטיפול המקובל הטוב ביותר – הגיעו למסקנה כי מחקרים מבוקרים כנראה אינם ברי בצוע וניתן לקבל השוואה בין תוצאות IMRT לבין נתונים היסטוריים מקרינה תלת ממדית רגילה.

דוגמה מצוינת לחוסר מוסריות של קרינה תלת מימדית רגילה במקום IMRT מובאת בהרצאתו של Ang. מדובר במקרים של סרטן מתקדם באף-לוע (NASOPHARYNX) בהם הגידול חודר לבסיס הגולגולת. מנת הקרינה הדרושה לרפא את הגדול הינה 70Gy אך ללא IMRT, מנה זו עלולה לגרום לנזק קרינתי בגזע המוח הסמוך לגידול ואף לגרום למוות. בתמונה מספר 2 ניתן לראות כיצד בעזרת IMRT ניתן להפחית את המנה באזור גזע המוח למנה בטוחה יחסית של פחות מ-54Gy תוך מתן מנה קורטיבית לגידול. בתמונה מספר 3, ניתן לראות בתלת מימד כיצד מנות הקרינה הגבוהות עוטפות את הגידול ומדלגות על חוט השדרה ועצבי הראיה. בגידולי אף-לוע פרסמו שלוש קבוצות תוצאות מצוינות שעולות על התוצאות המושגות עם קרינה תלת מימדית רגילה. בסיכום של עבודת אלן, טופלו 255 חולים ב-IMRT עם או בלי כימותרפיה, כמחציתם עם גידול בשלב מתקדם (T4T3) עם בקרה מקומית של בין 91-96 אחוז והישרדות של 72-79 אחוז ב-3 שנים.

בעזרת IMRT מושגות תוצאות מצוינות גם בגידולים של אזור חלל הפה והלוע. Garden וחבריו טיפלו ב-133 חולים עם גידולים בשקד ובבסיס הלשון, 19 מהם בשלב מתקדם ו-114 בשלב מוקדם בעזרת IMRT. לא הייתה חזרה מקומית של גידול ב-95 אחוז של החולים במעקב של 3 שנים וההישרדות המשוערת ב-3 שנים הייתה 93 אחוז. קבוצת המחקר של רופאי הקרינה בהנהגתו של פ"ר אברהם אייזבורך, RTOG, דיווחה על תוצאות מחקר שבוצע ב-14 מרכזים שמאשרים תוצאה זהה עם 3 חזרות מקומיות בלבד בקרב 67 מטופלים.

קרינה לאזור הראש והצוואר מלווה בהשפעות לוואי קשות. מדובר ביושב בחלל הפה (XEROSTOMIA)



כורכומין: מסורת למדע

ד"ר שחר לב-ארי, ד"ר עקיבא וקסלה, ד"ר רמי בן-יוסף

העלטה למעלה מ-2,000 מאמרים מדעיים אודות כורכומין ושיעור ניכר מתוכם הינו בתחום האונקולוגי. מאמר זה, סוקר את המידע הקיים על האפקט האנטי-סרטני של כורכומין. כורכומין, הינו דיפרולילמתאן (*diferuloylmethane*) המופק מצמח ה-*Curcuma Longa*, צמח רב שנתי

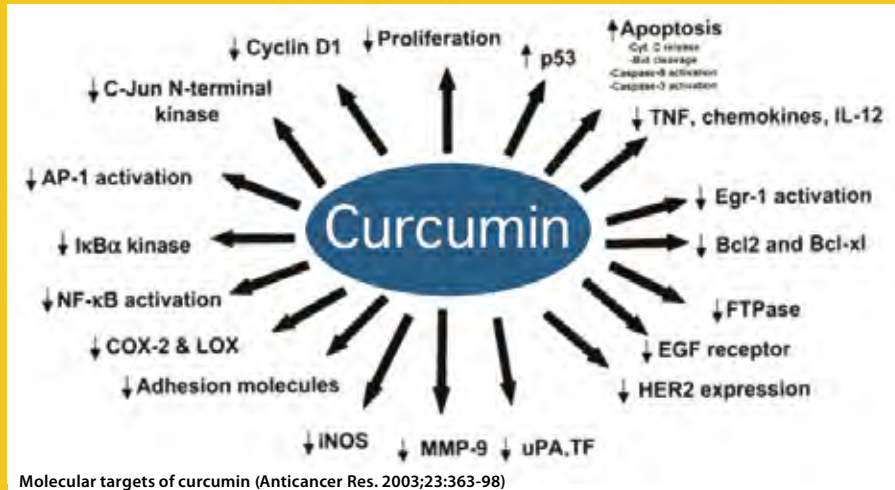
כבר לפני 3,500 שנה ויותר, הופיעו עדויות ברפואה המסורתית ההודית על יעילות השימוש בכורכום (הקרוי "הלדי" בשפה ההינדית), כצמח מרפא לטיפול במצבים שונים וביניהם מחלות מעיים, כבד, עור ואבנים בדרכי השתן. סקירה עכשווית במאגר הנתונים PubMed,

סגולות המרפא האנטי סרטניות של הכורכום נחקרו במחקרים רבים. להלן תמצית המידע שנאסף עד כה

ה-vincristine and melphalan בתאי מיאלומה נפוצה. במחקר נוסף במעבדתנו דווחנו כי כורכומין מגביר פעילות גמזר (gemcitabine) על תאים

ה-EGFR/erbB⁸⁻¹⁰. מגוון רחב ביותר של מסלולים תאיים נוספים המעורבים בפעילות הכורכומין מסוכמים בתרשים 1.

תרשים 1



סרטניים הומניים ממקור לבלב. שילוב החומרים התגלה כסטרטיגיטי בהשראת מוות תאי מתוכנת ועירב עיכוב ביטוי COX-2, EGFR-1 ועיכוב שפעול ERK1/2. כיום, בודקים מספר מחקרים קליניים בשלב III/II את ההשפעה המשולבת של כורכומין וגמזר על חולי סרטן הבלבל¹². בהקשר זה, יש לציין כי למרות שכורכומין היוו אנט-אוקסידנטי ובכך לכאורה הוא אמור לסתור את פעילות הכימותרפיה, הוא גורם להשראת מוות תאי מתוכנת ומעכב פקטורים שונים הקשורים בתהליך הסרטני כגון NF-kB ו-COX-2. פעילותו במשולב עם הכימותרפיה, על פי מרבית המחקרים הפרה-קליניים, גורמת להגברת האפקט האנטי-גידולי.

כורכומין וקרניה

מספר רב של מחקרים הראה שעכוב של אנזים COX-2 גורם להגברת פעילות הקרניה המייננת בגידולי ראש צוואר מבלי לפגוע ברקמה הבריאה. לפיכך, בדקנו במעבדתנו האם כורכומין, שהינו מעכב COX-2 טבעי, מגביר את השפעת הקרניה על עיכוב שגשוג תאים מסוג סרטן האפיתאל הקשקשי ממקור ראש-צוואר. מצאנו, כי כורכומין עיכב יצירת מושבות (colony formation) של התאים הסרטניים ועצר את מחזור התא בשלבי המיטוזה-השלב במחזור חלוקת התא בו הקרניה פעילה ביותר.

במחקרים אחרים דווח, כי כורכומין מגביר את יעילות הקרניה בתאי שחלה¹³ ומגביר השפעת קרניה על סרטן ערמונית במגנון המערב עיכוב NF-kB-TNF-α, והשראת מוות תאי מתוכנת במעורבות Bcl-2, וקפסוזות 3 ו-9.

ממצאי מחקרים קליניים

לאחרונה, התפרסמו שני מחקרים קליניים בנוגע לפוטנציאל האנטי-סרטני של כורכומין. המחקר הראשון¹⁴ נערך באנגליה וכלל 15 חולי סרטן מעי גס בשלב מתקדם. המטופלים נטלו מינונים של 0.45 עד 3.6 גרם כורכומין באופן יומי למשך 4 חודשים. כל המשתתפים אובחנו עם מחלה פעילה (progressive disease) בתחילת המחקר ובסימיה אובחנו שני מטופלים עם מחלה יציבה (stable disease) ושלושה אחרים דיווחו על שיפור ניכר במדדי איכות החיים. מחקר נוסף שנוערך בסיוואן כלל 25 חולים עם סוגים שונים של נגעים טרום-ממאירים ושאתות ממאירות, שנטלו באופן פומי (per os) עד 8 גרם כורכומין ליום. בבדיקה היסטולוגית נמצא שיפור ב-7 משתתפים.

למעלה מ-20 מחקרים קליניים רשומים כיום במאגר המידע של מכוני המחקר האמריקאים, הבודקים את היעילות והבטיחות של כורכומין לטיפול ומניעה של סרטן.

כורכומין וכימותרפיה

במספר מחקרים במודלים מעבדתיים ובמודל חיה, דווח שכורכומין מגביר את האפקט של הטיפול הכימותרפי. שרמה וחב' הראו לאחרונה כי כורכומין מגביר השפעת cisplatin על תאים סרטניים מסוג האפיתאל הקשקשי ממקור ראש-צוואר. במחקר אחר נמצא, שכורכומין מגביר השפעת doxorubicin על תאי סרטן כבד. סן וחב' הדגינו כי כורכומין מגביר השפעת Vinorelbine על השראת מוות תאי מתוכנת על תאי סרטן ריאה NSCLC, במסלול המערב פקטורים Bcl-2, ציטוכרם C וקפסוזות 3 ו-9. לאחרונה נמצא, כי כורכומין מגביר יעילות

ממשפחת הזנגביליים, הגדל על פני שטחים נרחבים בהודו, סין וארצות טרופיות אחרות. הכורכומין מצוי במאכלים ובתוספי מזון כגון תבלין הכורכום, קארי, מוצרי חרדל ועוד ומקנה (יחד עם הכורכומאנוידים הנוספים) את צבעו האופייני של הכורכום. תוסף מזון סטנדרטי של כורכומין כלל בד"כ כורכומאנוידים - כורכומין (curcumin), דימתוקסיכורכומין (demethoxycurcumin) וביסדימתוקסיכורכומין (bisdemethoxycurcumin), בריכוזים 69-77 אחוז, 10-17 אחוז ו-3-6 אחוז, בהתאמה.

ממצאי מחקרים פרה-קליניים

ההשפעה נוגדת הסרטן של כורכומין הודגמה כבר לפני למעלה משלושה עשורים במודל מעבדה (in-vitro). מחקרים רבים הראו, כי כורכומין מעכב שגשוג של מגוון רחב של שורות תאים סרטניים ממקור וגורם להשראת מוות תאי מתוכנת (apoptosis) הן במגנון תלוי מיטוכונדרי¹⁵ והן במגנון חוץ-מיטוכונדרי¹⁶. סן וחב' הראה כי כורכומין גורם להשראת מוות תאי מתוכנת בתאי סרטן ריאות מסוג H520, במגנון המערב שחרור ציטוכרם C, ושפעול קספוזות 3 ו-9.

במודל חיה (in-vivo) של עכברים טרנסגנים המפתחים נגעים טרום ממאירים של סרטן המעי הגס (אדנומות), עיכב כורכומין באופן משמעותי היווצרות הפוליפים¹⁷. במודל הכימי של סרטן המעי הגס המושרה ע"י azoxymethane מנע כורכומין היווצרות השאתות הן בשלב הראשוני (initiation) והן בשלבים המתקדמים יותר (promotion/progression) של התהליך הסרטני¹⁸. דוראי וחב' הראו כי כורכומין מעכב היווצרות גידולים ומונע אנגיוגנזה (angiogenesis) במודל in-vivo של סרטן הערמונית¹⁹. במחקר שבוצע במעבדתנו, מצאנו כי כורכומין מעכב התפתחות גידול ריאתי בעכבר עירום ומגביר השרדות העכברים. כמו כן נמצא מתאם בין רמת כורכומין לבין רמת עיכוב COX-2 ודיכוי שפעול אנזים ERK1/2 בשורות תאי שאת הריאה. במחקר אחר נבדקה השפעת כורכומין על התפתחות סרטן העישון ומסוג האפיתאל הקשקשי ממקור ראש-צוואר ונמצא כי כורכומין עיכב תהליכים קרצינוגנים הנוגמים ע"י העישון.

המכניזם דרכו פועל כורכומין היוו מורכב ומסועף. אגארוול וחב' הראו במספר רב של מחקרים כי כורכומין מעכב שפעול של NF-kB, המעורב בתהליך היווצרות התא הממאיר (carcinogenesis) במספר רב של שאתות. מחקרים רבים אחרים התמקדו בהשפעת הכורכומין על עיכוב האיזואנזים cyclooxygenase-2 (COX-2) המתבטא ביתר בתאים מותמרים, נגעים טרום-ממאירים ושאתות ממאירות כדוגמת המעי הגס, הבלבל, הריאות וראש-הצוואר. מחקרים עכשויים הדגינו כי כורכומין מעכב שפעול קולטנים ממשפחת



המחקר נפתח ניסוי קליני לבחינת טיפול מניעתי של סרטן המעי הגס, מאחר ובצורה זאת ניתן להפחית בצורה משמעותית את מיון ה-celecoxib ולגרום להפחתה בתופעות הלוואי הכרוכות בטיפול כרוני ממושך במינויים גבוהים של celecoxib.

ספיגה ובטיחות

במחקר בשלב I נמצא שכורכומין אינו רעיל במינויים של עד 12 ג"ר ליום בחולים שנטלו את התוסף לתקופה של 3 חודשים. עם זאת, שיעור ה-bioavailability של כורכומין הינו נמוך-ריכוז של הכורכומין בסרום של המטופלים שצרכו שמונה גרם לא עלה על 2.0 מיקר-מולר. שיעורים נמוכים אלו בסרום יכולים להוות סיבה לבטיחות הגבוהה של כורכומין, אם כי נמצא שלכורכומין פעילות פרמקולוגית גם בשיעורים נמוכים אלו. אין כיום מספיק מידע בדבר ריכוז הכורכומין ברקמות השונות אם כי יש להניח, שריכוזם יכול להיות גבוה יותר בקיבה, במעיין ובכבד. קיימים כיום מאמצים ניכרים לשפר את ה-bioavailability ע"י שיטות שונות: תוספת של חומרים כפריין או גינג'ר, מתן ליפוסומלי של כורכומין ויצירת אנאלוגים חדשים לכורכומין בעלי שיעור ספיגה גבוהה יותר.

לסיכום: בעזרת המידע הקיים כיום במחקרים הבסיסיים ועם קבלת התוצאות מהמחקרים הקליניים הנערכים בתקופה זו נוכל לבחון, מדעית ולא מסורתית, האם תתממש ההבטחה הגלומה בתבלין ההודי.

**ד"ר שחר לב-ארי, ד"ר עקיבא וקסלר,
ד"ר רמי בן-יוסף, המעבדה לרדיוביולוגיה
ולחקר הסרטן, מרכז רפואי תל אביב**

טיפול משולב של כורכומין עם מעכבים בררניים של COX-2

האיזואזמים cyclooxygenase-2 (COX-2) מעורב בתהליך היווצרות התא הממאיר (carcinogenesis). קיים מתאם בין רמה גבוהה של COX-2 לבין שגשוג מוגבר של תאים, תנגודת למוות תאי מתוכנות (apoptosis), רמה מוגברת של פולשנות והגברת יצירת כלי דם חדשים בסביבת הגידול (angiogenesis). במחקרים שונים דווח, כי מעכבים בררניים של COX-2 משמשים למניעה וטיפול בשאת ממאירה. עם זאת, לאחרונה התברר ששימוש ארוך טווח בתרופות אלו עלול להעלות את שיעור התחלואה והתמותה הקארדיוסקולרית. לכן, החיפוש אחר מעכבים חדשים של COX-2 בעלי שיעור נמוך של תופעות לוואי העלה עניין מיוחד בקורקומין (Curcumin).

במחקר שנערך במוסדינו נמצא כי כורכומין מעצים את השפעת התרופה Celecoxib, מעכב הבררני של COX-2, הנבדקת להפחתת הסיכון לסרטן המעי הגס. העיכוב בגידול התאים הסרטניים היה בשיעור של עד 90 אחוז כבר בריכוזים נמוכים של celecoxib המקבילים לאלו שנמצאים בסרום של חולים המקבלים טיפול אוני דלקתי שגרתי, עם תרופה זו. במחקר נוסף נמצא, שכורכומין מגביר באופן סינרגיסטי את השפעת celecoxib, על שגשוג תאים ממאירים של הבלב והשראת מוות תאי מתוכנות. הרציונל לשילוב בין החומרים היה ששניהם מעכבים את איזואזמים COX-2 במנגנונים שונים: celecoxib מעכב COX-2 באופן ישיר על ידי קישור לאתר הפעיל של האנזים, בעוד שכורכומין מעכב רמות ה-mRNA והחלבון של COX-2. בעקבות

רשימת מקורות

1. Morin D, Barthelemy S, Zini R, Labidalle S, Tillement JP. Curcumin induces the mitochondrial permeability transition pore-mediated by membrane protein thiol oxidation, FEBS Lett. 2001; 495: 131-136.
2. Piwocka K, Zablocki K, Wieckowski MR, Skierski J, Feiga I, Szopa J, Drela N, Wojtczak L, Sikora E. A novel apoptosis-like pathway, independent of mitochondria and caspases, induced by Curcumin in human lymphoblastoid T (Jurkat) cells, Exp. Cell Res. 1999; 299: 307.
3. Mahmoud NN, Carothers AM, Grunberger D, Bilinski RT, Churchill MR, Martucci C, Newmark HL, Bertagnoli MM. Plant phenolics decrease intestinal tumors in an animal model of familial adenomatous polyposis. Carcinogenesis. 2000; 21: 921-7.
4. Perkins S, Verschoyle RD, Hill K, Parveen I, Threadgill MD, Sharma RA, Williams ML, Steward WP, Gescher AJ. Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002; 11: 535-40.
5. Rao CV, Rivenson A, Simi B, Reddy BS. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. Cancer Res. 1995; 55: 259-266.
6. Kawamori T, Lubet R, Steele VE, Kelloff GJ, Kaskey RB, Rao CV, Reddy BS. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. Cancer Res. 1999; 59: 597-601.
7. Dorai T, Cao YC, Dorai B, Buttyan R, Katz AE. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer- curcumin inhibits proliferation, induces apoptosis, and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells in vivo. The Prostate 2001; 47: 293-303.
8. Korutla L, Kumar R. Inhibitory effect of curcumin on epidermal growth factor receptor kinase activity in A431 cells. Biochim. Biophys. Acta 1994; 1224: 597-600.
9. Korutla L, Cheung JY, Mendelsohn J, Kumar R. Inhibition of ligand-induced activation of epidermal growth factor receptor tyrosine phosphorylation by curcumin. Carcinogenesis 1995; 16: 1741-1745.
10. Hong RL, Spohn WH, Hung MC. Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of p185neu and also depletes p185neu. Clin. Cancer Res. 1999; 5: 1884-1891.
11. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, Marczylo TH, Morgan B, Hemingway D, Plummer SM, Pirmohamed M, Gescher AJ, Steward WP. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. Clin Cancer Res. 2004; 10: 6847-54.
12. <http://www.cancer.gov/>.
13. Araujo MC, Dias FL, Takahashi CS. Potentiation by turmeric and curcumin of gamma-radiation-induced chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells. Teratog Carcinog Mutagen 1999; 19: 9-18.



עשרות אלפי הקרנות בשנה

המערך האונקולוגי בקריה הרפואית לבריאות האדם - רמב"ם
הוא המכון הגדול ביותר בצפון הארץ והיחיד המספק שירותי
קרינה לחולים המטופלים בכל בתי החולים בצפון

פרופ' אליעזר רובינזון, ארנה קרן

צילומים: פיוטר פליטה, רמב"ם

המומחים, שחלק נכבד מהם מוביל כיום את תחום האונקולוגיה ברחבי הארץ. פרופ' יורם כהן, שפרש לאחרונה מתפקידו כמנהל המכון האונקולוגי בסורוקה; פרופ' ניסים חיים, מנהל תחום ומחלקת כימותרפיה בקריה הרפואית רמב"ם; ד"ר רון אפלבוים, מנהל יחידת יום אונקולוגי בקריה הרפואית רמב"ם; ד"ר מריאנה שטיינה, המנהלת את המכון האונקולוגי בבי"ח כרמל ובמרפאת "לין"; ד"ר יוסף הוניגמן, המנהל את המכון האונקולוגי בבי"ח "העמק" בעפולה; ד"ר לואיז לב, המנהלת את שירותי היעוץ האונקולוגי בבי"ח "בני ציון" בחיפה; פרופ' ג'מאל זידאן, המנהל את המכון האונקולוגי בב"ח רבקה זיו בצפת וד"ר מנחם בן-שחר, המנהל את המכון האונקולוגי בבי"ח נהריה.

כיום, עומד בראש המערך פרופ' אברהם קוטן שהתמחה ברמב"ם תחת הדרכתו של פרופ' רובינזון והחליפו כמנהל המערך בשנת 1996, עם פרישתו לגימלאות של פרופ' רובינזון. צוות המכון המונה כ-200 עובדים, הינו צוות רב מקצועי הכולל 17 רופאים מומחים, מהם 2 בדרגת פרופסור-מרצה בכיר, 14 רופאים מתמחים, 4 פסיכיאטרים, 3 דחיימטריסטים, 105 אחיות, 16 טכנאי קרינה, 7 עובדים סוציאליים, 3 פסיכולוגים, תזונאית, 4 מתאמי מחקר וצוות מיוהל ומשק המונה כ-25 עובדים. המערך מוכר ע"י החברה האירופאית לאונקולוגיה קלינית (ESMO) כמרכז משולב לאונקולוגיה וטיפול תומך. הוא כולל מרפאת ייעוץ ומעקב, יחידת קרינה ובה 4 מאיצים קויים ומערכת לטיפול ברכיותרפיה, יחידה לטיפול יום כימותרפי ו-2 מחלקות אישפוז: כימותרפיה ורדיותרפיה. במכון מופעלות 2 משמרות לטיפול בחולים האמבולטוריים הרבים, הן בקרינה והן בכימותרפיה.

היקף הפעילות

מספר החולים החדשים המטופלים במערך עמד בתחילת דרכו של המכון על 400 חולים חדשים לשנה. כיום, מספר החולים החדשים המטופלים מדי שנה במערך הינו למעלה מ-3,000 חולים ומספר זה גדל כל העת.

המערך מטפל מידי יום בכ-50 מאושפזים ובממוצע ב-400-450 חולים המגיעים לטיפולים אמבולטוריים ומעקב, בטכנולוגיות המתקדמות ביותר בעולם בתחום הטפול בסרטן, כגון: מאיצים קויים משוכללים ומודרניים, מערכת לתכנון טיפול קרינתי תלת מימדי המאפשרת גם לבצע טיפול JMR2, מערכת לטיפול קרינתי בשיטה סטריאוסקטית ועוד.

במערך מבוצעים טיפולים ייחודיים אשר אינם מבוצעים במרכזים רפואיים אחרים בארץ. לפני כשנה ומחצה הוחל בביצוע פעולות של קרינה תוך ניתוחית לשד וכן לבטן ולאגן. לשם כך, הוכשר בונקר ובו מאיץ קווי משוכלל המשמש כחדר

המערך האונקולוגי בקריה הרפואית רמב"ם, הינו מרכז רב מקצועי לטיפול בסרטן. המערך משרת אוכלוסייה המונה כמעט 2 מיליון נפש ומאכלסת שטח גיאוגרפי נרחב, מגבולה הצפוני של מדינת ישראל ועד מרכז הארץ. במכון ניתנת קשת טיפולים מגוונת ביותר לחולי הסרטן, הכוללת כימותרפיה לסוגיה, רדיותרפיה בטכניקות שונות ועוד. אלה מבוצעים באופן אמבולטורי וגם באשפוז. ייחודו של מכון זה, בכך שהינו הגדול ביותר בצפון הארץ והיחיד המספק שירותי רדיותרפיה לכל האזור. חולי הסרטן הזקוקים לטיפול קרינה מבתי החולים "הלל יפה" בחדרה, "רבקה זיו" בצפת, בי"ח פוריה ליד טבריה, בי"ח "בני ציון" בחיפה, בי"ח לגליל המערבי בנהריה, בי"ח "העמק" בעפולה, בי"ח "כרמל" בחיפה וממרפאות הקהילה בחיפה ובצפון הארץ – מופנים כולם לטיפול ברמב"ם.

כמעט בן ארבעים

המכון הוקם בשנת 1968 כמכון לאונקולוגיה ורפואה גרעינית שבראשו עמד פרופ' אליעזר רובינזון. עם הקמתו, כלל הצוות 15 אנשים: 3 רופאים, 3 טכנאי קרינה, 2 אחיות, פסיכיאטר, עובדת מעבדה וצוות מיוהל ומשק. לרשות המכון עמד ציוד מועט בלבד שכלל מכשיר קובלט, מכשיר רנטגן, מקורות רדיום וצזיום ומכשירי סריקה בילוש ורנוגרם, בנוסף למעבדת שירות ומחקר.

באין מיטות אישפוז, הוקמה יחידה לטיפול יום שכללה 10 מיטות עבור טיפולים אמבולטוריים. החל משנת 1970, הוקצבו 28 מיטות אשפוז בביה"ח הגריאטרי "פלימן" לטובת המכון האונקולוגי ברמב"ם. רק בשנת 1974, הוקצבו ברמב"ם 20 מיטות אשפוז בבנין הישן (בנין מנדלסון) עבור מטופלי קרינה הזקוקים לאשפוז.

בשנת 1976, לאור התפתחויות וחיידשים בתחום הרפואה הגרעינית, הוחלט על הקמת מחלקה נפרדת לתחום זה.

כדי לתת מענה הולם ולטפל באוכלוסיית חולים ההולכת וגדלה משנה לשנה, נרתמה האגודה למלחמה בסרטן לנושא ותרמה בשנת 1975 את המאיץ הקווי הראשון למכון. מאיץ זה היה גם המאיץ הקווי הראשון בישראל. בהמשך, נרכש במימון האגודה למלחמה בסרטן סימולטור לתכנון הטיפול הקרינתי ובשנת 1990 נרכש מאיץ קווי נוסף.

בשנת 1985, הוחלט על הקמת יחידה נפרדת לטיפול בילדים חולי סרטן וזו עברה לשכון בבית הילד לאחר הקמתו.

בשנת 1986, הסתיימה בניית קומה נוספת למכון ואליה הועברה ממקומה בבנין הישן, מחלקת האשפוז רדיותרפיה וכן המחלקה לכימותרפיה, שהיתה עד אז ב"פלימן". מאז כוללות מחלקות האשפוז ברמב"ם 46 מיטות.

במהלך השנים, הוכשרו במכון דורות של רופאים



הצוות בעת ביצוע פעולה ייחודית של קרינה תוך ניתוחית

ניתוח לכל דבר ובו מבוצעות פעולות אלה. בנוסף, מבוצעות במכון פעולות ייחודיות כגון הקרנות כלל עוריות בעזרת אלקטרונים בלימפומה של העור מסוג מיקוזיס פונגואידס. המערך הוכר כמרכז ארצי לנושא זה ע"י משרד הבריאות. כן מבוצעים טיפולים ביוֹד MIBG לסרטן אנדוקריני. המערך מוביל במספר הטיפולים הגדול ביותר שבוצע בארץ בהקרנות של גרוחות לכבד (סירטקס) ובטיפול ברכיתריה באבחנות שונות כגון: גינקולוגיה, שד, ראש-צוואר, סרקומות וגביים.

רופאי המערך מקיימים שתוף פעולה הדוק עם רופאים מהמחלקות הכירורגיות, גינקולוגיה, עור ועוד. במרפאת הייעוץ והמעקב קיימות תת-מרפאות לנושאים השונים: סרטן, שד, סרטן מערכת העיכול, סרטן ריאה, נזיר-אונקולוגיה, גניקו-אונקולוגיה. במסגרת המרפאה מוצע לחולים מגוון גדול של טיפולים משלימים, החל מאיזון כאב והמשך בתרפיות שונות כמו תרפיה באמנות, תרפיה במוסיקה, רייקי, שיאצו, רפלקסולוגיה, דמיון מודרך, טיפולים קוסמטיים ועוד.

מחקר

המערך האונקולוגי לוקח חלק פעיל בלמעלה מ-60 מחקרים מובילים בתחום הסרטן. נערכים מחקרים בתרופות חדשות ותכשירים ביולוגיים חדשניים לטיפול בסרטן, כמו גם מחקרים בנושא טיפול קרינתי בטכנולוגיות מתקדמות. בנוסף, צוות המערך לוקח חלק פעיל ביותר במחקר קליני ברדיותרפיה במסגרת פרוטוקולים ניסויים של הקבוצה האירופאית לחקר הטיפול בסרטן (EORTC) ופעיל בקבוצה בנושאי אבטחת איכות, מבדקי איכות, קביעת נהלים וסטנדרטים של הפרוטוקולים השונים, נותן יעוץ ותמיכה טכניים וד"ר ברנשטיין משמש אף כמנהל הרשת (WEB-MASTER).

פרופ' אליעזר רובינזון, יו"ר האגודה למלחמה בסרטן
ארנה קרן, מנהלת תפעול, המכון האונקולוגי,
הקריה הרפואית לבריאות האדם רמב"ם חיפה



חדר המאיץ החדש שנפתח במחצית שנת 2007 - מימין לשמאל: פרופ' אברהם קוטן, מנהל המערך האונקולוגי, ד"ר רחל בר דרומא - פסיקאית ראשית, פרופ' רפאל ביאר, מנהל הקריה הרפואית רמב"ם, ארנה קרן, מנהלת תפעול המכון האונקולוגי



פרופ' אברהם קוטן, מנהל המערך האונקולוגי, במאיץ הקרני

נתוני פעילות 2007 ותחזית שנתית

הערכה שנתית 2007	מחצית ראשונה 2007	
16,328	8,164	ביקורים במרפאה
40,402	20,201	טיפול קרינה
20,934	10,467	ביקורים ביחידה לטיפול יום אונקולוגי
3,006	1,504	חולים חדשים
77,664	38,832	סה"כ - ביקורים

סקירת שלוש שיטות הטיפול אשר הוכחו כמשפרות את הישרדות החולים

ד"ר אילה הוברט

הטיפול באדנוקארצינומה נתיחה של הקיבה

בלוטות לימפה טובה יותר, ועומדת על 40-60 אחוז לחמש שנים, אך מדובר במיעוט החולים. ניתן לראות כי התוצאות של ניתוח בלבד לא מספקות ובמשך שנים רבות נערכו מחקרים רבים במטרה למצוא טיפול משלים, אשר ישפר את תוצאות הכירורגיה. אזכיר מטה – אנליזה אשר פורסמה בשנת 1993 וכללה 13 מחקרים אשר בדקו את יעילות הטיפול המונע, אך לא נמצא שיפור משמעותי בהישרדות¹.

טיפול משלים לאחר ניתוח: הקרנה וכימותרפיה

המחקר הראשון אשר הדגים שיפור משמעותי בהישרדות הינו מחקרם של מקדונלד וחבריו אשר פורסם ב-NEJM בשנת 2001². למחקר הוכנסו 556 חולים אשר סבלו מאדנוקארצינומה של הקיבה או חיבור וושט קיבה. כולם עברו כריתה מלאה של הגידול בשוליים נקיים ללא עדות למחלה גרורתית פעילה. שולבו חולים החל משלב 18 ועד שלב 4A, אשר עברו הגרלה למעקב בלבד או לטיפול משלים. הטיפול המשולב כלל כימותרפיה עם 5FU (425 mg/m^2) ולוקובורין (20 mg/m^2) בצורת טפטוף מהיר במשך חמישה ימים רצופים, אחר כך

רטן הקיבה הינו השני בשכיחותו בעולם כגורם לתמותה. בארץ מאובחנים מדי שנה כ-600 חולים חדשים, מתוכם 350 גברים ו-250 נשים. כ-480 חולים נפטרים מדי שנה ממחלה גרורתית, חלקם חולים שאובחנו כסובלים ממחלה מקומית ונותרו אך סבלו מחזרת מחלה שאינה ניתנת לריפוי.

שכיחות המחלה והתמותה ממנה נמצאות בירידה בעשורים האחרונים וירידה זו מיוחסת לשיפור באיכות קירור ושימור המזון, אכילת יותר מזון טרי ופחות משומה, שיפור בהיגיינה וירידה בתחלואה כתוצאה מהליקובקטר.

מיעוטם של החולים מאובחנים במחלה בשלבים מוקדמים: 18 אחוז מאובחנים בשלב 1, 15 אחוז בשלב 2, 27 אחוז בשלב 3 והרוב – 39 אחוז – בשלב 4. כירורגיה הינה הדרך היחידה היכולה להביא לריפוי מלא של אדנוקארצינומה של הקיבה. לניתוח מופנים חולים עם מחלה מקומית בלבד. חולים גרורתיים מטופלים בכימותרפיה פליאטיבית. ההישרדות לחמש שנים בקרב החולים שעברו ניתוח, היא כ-20 אחוז, תוך תלות בשלב האבחנה. לרוב החולים – 80 אחוז – נגיעות בלוטות לימפה. ההישרדות בקרב החולים שאובחנו ללא נגיעות

הקרנה למנה מצטברת של 4500 cGy עם כימותרפיה במקביל ולאחר תום ההקרנה שני קורסים נוספים של 5FU ולוקובורין. כל תכנוני ההקרנה עברו בקורת מרכזית ותוקנו בהתאם לצורך. לאחר משך מעקב חציוני של 5 שנים, נמצא כי ההישרדות החציונית הייתה 36 חודשים בזרוע המחקר לעומת 27 חודשים בזרוע של כירורגיה בלבד. משך הזמן עד לחזרת המחלה היה 19 חודשים בכירורגיה בלבד לעומת 30 חודשים בזרוע המשולבת. רק 64 אחוז מהחולים בזרוע המחקר השלימו את הטיפול עד תומו, בעיקר עקב רעילות. לראשונה, פורסם מחקר המוכיח שיפור משמעותי

בהישרדות של חולים אשר עברו כריתה מלאה של מחלתם. מחקר זה יצר למעשה סטנדרט חדש בטיפול בסרטן קיבה נתיח. עם זאת, המחקר עורר ביקורת. הטיעון העיקרי נוגע לעובדה שרוב החולים עברו ניתוח D0 ומיעוטם עברו ניתוח כריתת בלוטות רחבה D1 או D2. האם יתכן, כי התוצאות משמעותיות רק בחולים שעוברים ניתוח תת אופטימלי?

נוסף על כך, לפרוטוקול רעילות משמעותית, דבר, המקשה מאוד על מתן טיפול בחולים מבוגרים המהווים אחוז משמעותי מכלל החולים.

טיפול טרום ניתוחי בחולה נתיח: כימותרפיה

דייוויד קינגהם וחבריו פרסמו ב-2006 ב-NEJM את תוצאות מחקרם¹. הם בדקו את אפקט הטיפול הכימותרפי בקבוצת חולים אשר הוגדרו נתיחים. הנחת החוקרים הייתה כי טיפול כימותרפי הניתן בשלב מוקדם של האבחנה יהיה יעיל בהרס של גרורות מיקרוסקופיות הקיימות כבר באבחנה, כמו כן הקטנת קוטר הגידול לפני הניתוח תגדיל את אחוז החולים העוברים כריתה בשוליים נקיים. יתרון נוסף מהווה הידיעה *in vivo* אם החולה מקבל טיפול אשר משפיע על הגידול או לא, בניגוד לטיפול מונע בו לא ניתן לדעת בזמן הטיפול על מידת ההתאמה של הטיפול לגידול הספציפי.

החיסרון של שיטת טיפול זו הינו העובדה כי יהיו חולים שלא יגיבו לטיפול הטרומי ניתוחי, מחלתם תחמיר ותהפוך ללא ניתוח.

למחקר, הנקרא MAGIC, הוכנסו 500 חולים שסבלו מאדנוקרצינומה של הקיבה או חיבור וושט קיבה והוגדרו כנתיחים. החולים עברו הגרלה בין ניתוח בלבד או טיפול טרום ניתוחי בכימותרפיה בשילוב אפירובצין 50 mg/m^2 עם ציספלטין 60 mg/m^2 ו-5FU במנה של 200 mg/m^2 ליום, בטפטוף ממושך במשך שלושה שבועות. הטיפול ניתן אחת לשלושה שבועות בשלושה מחזורי טיפול טרום ניתוחי. הניתוח מבוצע לאחר 6 שבועות של המתנה לצורך התאוששות. שלושה מחזורי טיפול כימותרפי נוספים ניתנים כ-6 שבועות לאחר הניתוח.

שיעור הסיבוכים או התמותה הפרי אופרטיבית היה ללא הבדל משמעותי בין הזרועות 45 אחוז לעומת 46 אחוז, גודל הגידול בניתוח היה כצפוי קטן יותר בזרוע עם הטיפול 3 ס"מ לעומת 5 ס"מ. לאחר כ-4 שנות מעקב חציון, ההישרדות ל-5 שנים עמדה על 36 אחוז בזרוע המחקר לעומת 23 אחוז בזרוע של כירורגיה בלבד. רוב החולים השלימו את הטיפול הכימותרפי הטרומי ניתוחי אך 34 אחוז מהחולים לא קיבלו טיפול לאחר ניתוח ולמרות זאת התוצאות משמעותיות מבחינה סטטיסטית. יש לשים לב,

כי במחקר זה החולים לא קיבלו הקרנה אלא רק כימותרפיה בזרוע הטיפול ונראה כי קיים שיפור דומה לזה שהושג במחקר של מקדונלד על ידי טיפול המשלב גם כימותרפיה וגם הקרנה.

תוצאות דומות הוצגו בכנס ה-ASCO האחרון ב-2007 כאבסטרקט בלבד בשלב זה, ממחקר ה-9703 ACCORD07-FFCCD. למחקר הוכנסו 224 חולים נתיחים עם סרטן קיבה או חיבור וושט קיבה, אשר עברו הגרלה לניתוח בלבד או לטיפול כימותרפי הכולל ציספלטין במנה של 100 mg/m^2 ועירוי ממושך של 5FU במשך 5 ימים במיון של 800 mg/m^2 אחת לחודש. 2-3 קורסים ניתנו לפני הניתוח ובמקרים בהם הייתה תגובה לטיפול או מחלה יציבה גם לאחר הניתוח. בסך הכל, השלימו 54/109 חולים כימותרפיה לאחר הניתוח. כריתה בשוליים נקיים הייתה ב-73 מהחולים בזרוע הניתוח וב-84 אחוז מהחולים בזרוע הטיפול המשולב. לאחר משך מעקב חציון של 5.7 שנים, נראה הבדל משמעותי במשך הזמן עד לחזרת המחלה: שלוש שנים 25 אחוז לעומת 40 אחוז וחמש שנים 21 אחוז לעומת 34 אחוז לטובת הקבוצה של הטיפול המשולב. התוצאות משמעותיות גם בהישרדות הכללית: 24 אחוז לעומת 38 אחוז לחמש שנים $p=0.02$. תוצאות מחקר זה, מאמתות את התוצאות של מחקר ה-MAGIC כי ניתן בעזרת טיפול כימותרפי טרום ניתוחי לשפר את ההישרדות של חולי סרטן הקיבה הנתיחים.

טיפול משלים לאחר כריתה: כימותרפיה

המחקר האחרון אותו אזכיר התפרסם ב-NEJM לפני כחודש² ובו נבדקה היעילות של הכימותרפיה S-1. מדובר בתרופה ממשפחת הפלואופירימידינים הנלקחת פומית ומכילה טגפוז, אשר הופכת בתאים ל-5FU עם גימראל אשר מעכב את האזמים DPD (אזמים אשר מפרק 5FU) ואוטראל (אזמים המוריד את הסיכון לרעילות ממערכת העיכול). התרופה במתכונת זו אמורה להיות יעילה יותר ורעילה פחות למערכת העיכול. הכימותרפיה S-1 נבדקה ביפן בחולי סרטן קיבה גוררתיים ונמצאה יעילה. במחקר זה, בדקו ביפן את יעילות הטיפול ב-S-1 בחולי סרטן קיבה נתיחים. למחקר הוכנסו חולים באדנוקרצינומה של הקיבה בשלב 2 או 3, אשר עברו כריתה של הקיבה בשוליים נקיים וכריתת בלוטות לימפה נרחבת D2. כ-1060 חולים עברו רנדומיזציה בין כירורגיה בלבד ובין ניתוח עם טיפול מונע לאחר הניתוח ב-S-1. החולים בזרוע המחקר קיבלו כדורי S-1 במיון של 40 mg/m^2 פעמיים ביום, למשך ארבעה שבועות רצופים ושבעיים הפסקה למשך שנה לאחר הניתוח. כ-65 אחוז מהחולים בזרוע הטיפול השלימו את הכימותרפיה כמתוכנן. תופעות לוואי

בדרגה 3 או 4 כללו אנורקסיה ב-6 אחוז מהחולים, בחילה ב-4 אחוז ושילשול ב-3 אחוז. הרעילות היחסית נמוכה מוסברת בשימוש בתרופה בודדת וכן בשיטת טיפול האמורה להפחית את רעילות הטיפול. ההישרדות הכוללת לשלוש שנים הייתה טובה יותר בחולים אשר קיבלו טיפול מונע, 80 אחוז לעומת 70 אחוז $P=0.002$. מחקר זה, הינו המחקר הראשון המדגים יעילות של כימותרפיה בתרופה בודדת כטיפול משלים לאחר כריתה קיבה וכריתת בלוטות נרחבת D2. ניתן לראות, כי תוצאות ההישרדות בשתי הקבוצות טובות בהרבה מאלו המוכרות לנו באוכלוסייה המערבית ולכן יש לערוך מחקר דומה בחולים מערביים העוברים כריתה בלוטות נרחבת לפני שימוש בפרוטוקול זה.

לסיכום: הטיפול בסרטן קיבה או חיבור וושט קיבה עבר שינוי משמעותי בשנים האחרונות ומצב שבו היה מקובל ניתוח בלבד, ישנן כיום שלוש שיטות טיפול אשר הוכחו כמשפחות הישרדות: ניתוח ולאחריו הקרנה משולבת בכימותרפיה או כימותרפיה טרום ניתוחית, ניתוח ואחר כך השלמה של הטיפול הכימותרפי או השיטה השלישית, אשר בשלב זה נבדקה על ידי היפנים: ניתוח ואחר כך שנה שלמה של טיפול כימותרפי מונע בתרופה בודדת ולא בשילוב. כדי לענות על השאלה איזו מהשיטות יעילה יותר, נצטרך להמתין למחקר אשר ישווה ביניהן ישירות. בשלב זה, יש לנסות ולהתאים אחת משיטות הטיפול לכל חולה באופן אישי.

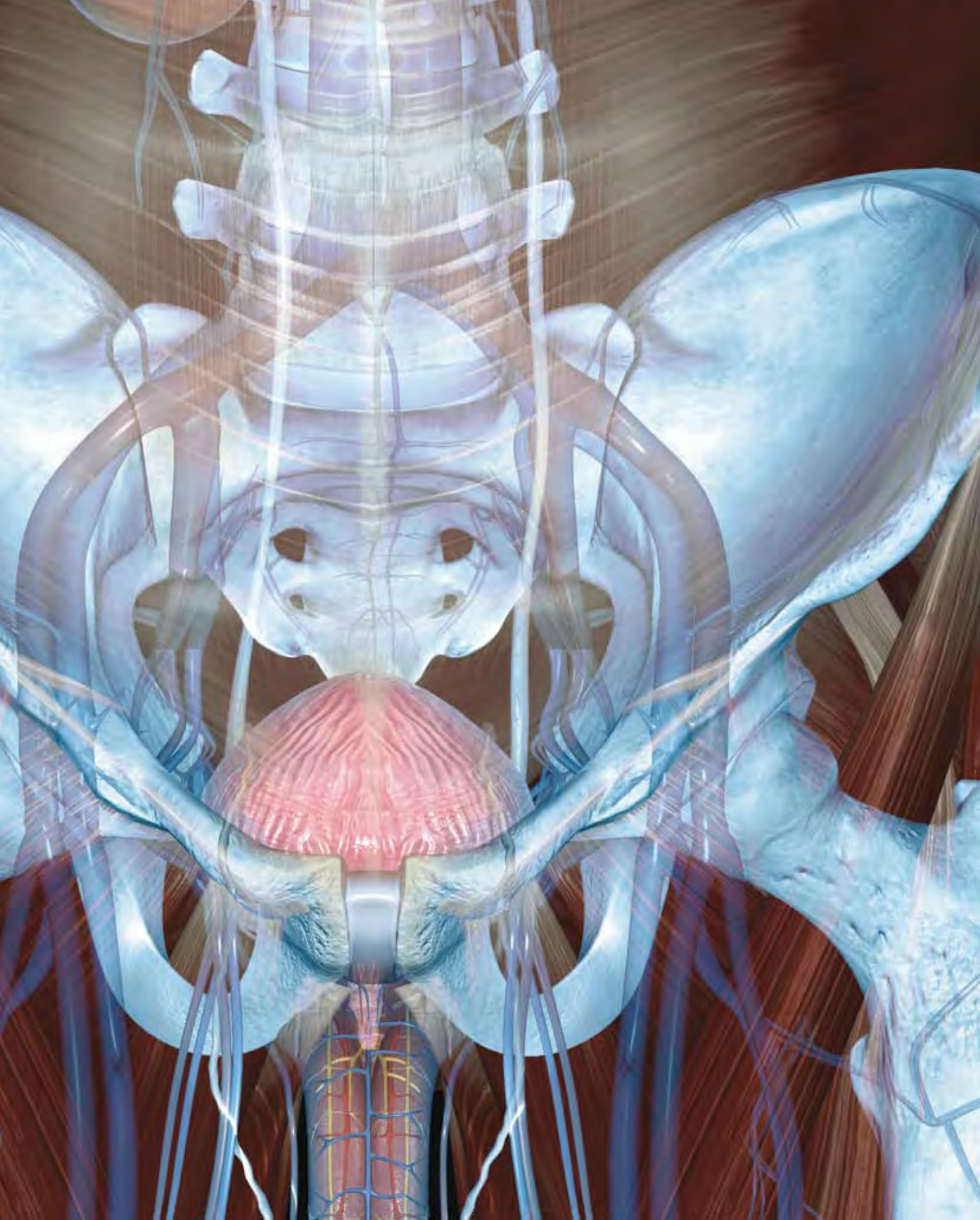
כמו כן, נצטרך לנסות ולמצוא דרכים למזער את הרעילות אשר מהווה בעיה משמעותית בחלק מהפרוטוקולים.

בעתיד, יפורסמו תוצאות מחקרים הבדוקים פרוטוקולים המשלבים תרופות חדשות שנמצאו יעילות בסרטן קיבה גוררתי כמו טקסטר אוקסליפלטין או האיריניטקאן. את ה-5FU הניתן בטפטוף מהיר במחקר של מקדונלד החליף ה-5FU הניתן בטפטוף איטי וידוע כפחות רעיל במחקר של קינגהם ובמחקר האקורד או חלופות בצורת כדורים כדוגמת התרופה S-1 במחקר של היפנים. אנו בארץ מכירים את כדורי הקסלודין ו-UFT אשר גם הן פחות רעילות בהשוואה ל-5FU בטיפטוף מהיר ומועדפות על רוב החולים, המעוניינים לחסוך את הכנסת הפרט לצורך טיפוטן איטי של 5FU. כמו כן, הטיפולים בתרופות חדשניות מונחות מטרה לא פסח גם על סרטן הקיבה ופרוטוקולים הבדוקים יעילות כימותרפיה עם אבסטין או אריטוקס בסרטן קיבה, הן עניין של זמן.

ד"ר אילה הוברט, אחראית תחום גידולי דרכי העיכול, מכון שרת, בית חולים הדסה עין כרם, ירושלים

רשימת מקורות

- Hermans J et al JCO 11;1441,1993.
- Macdonald JS et al. "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction." NEJM, V345, No.10;725-730
- Cunningham D. Et al. "perioperative chemotherapy vs. Surgery alone for resectable gastroesophageal cancer". NEJM, V355, No.1; 11-19.
- Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLC ACCORD07-FFCD 9703 trial. Journal of Clinical Oncology 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;18:25 (20 suppl):4510
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine N Engl J Med. 2007 Nov 1;357(18):1810-20.



סרטן

שלפוחית השתן

שאינו חודר שריר

הטיפולים בסרטן שלפוחית השתן אשר אינו חודר שריר הינם בעלי יעילות חלקית בלבד וטרם נצפתה פריצת דרך בטיפול בסרטן זה

ד"ר איתי שטרנברג, ד"ר אילן ליבוביץ

בשכיחותה בקרב גברים בעולם המערבי אחרי סרטן ערמונית, סרטן ריאה וסרטן המעי הגס ומהווה בין 5 ל-10 אחוז מכלל הממאיריות בגברים באיחופה ובארצות הברית. שיעור התמותה מסרטן שלפוחית השתן הינו 2-10 ל-100,000 בשנה בקרב גברים ו-0.5-4 ל-100,000 בקרב נשים. עלות הטיפול והמעקב אחר חולה עם סרטן שלפוחית השתן הינה היקרה מבין כלל המחלות הממאירות, עקב המעקב הצמוד הכולל בדיקות יקרות ותכופות. סרטן שלפוחית השתן שכיח בגברים פי 3-4 מאשר בנשים. הבהל זה אינו מוסבר באופן מלא על-ידי ההבדלים בהרגלי עישון ובמקצוע, וישנם מחקרים המראים כי להשפעה הורמונאלית תפקיד בהבהל זה.

גורמי סיכון

מספר רב של גורמים, הכוללים גורמים סביבתיים, גנטיים, תעסוקתיים ויאטרוגנים, נבדקו כגורמי סיכון לסרטן שלפוחית השתן. חלקם הוכחו ככאלה בעוד שגורמים אחרים הינם שנויים במחלוקת וגורמים נוספים הוכחו כלא מעלים את הסיכון לחלות בסרטן השלפוחית. מבין גורמי הסיכון שנבדקו, שני גורמי הסיכון המוכחים המבוססים ביותר הם עישון וחשיפה תעסוקתית.

עישון הינו גורם סיכון מוכח, המעלה את הסיכון לחלות בסרטן שלפוחית השתן פי 2 עד 4, והפסקת עישון לאחר אבחון סרטן שלפוחית השתן תורמת להורדת שכיחות ההישנות. עם זאת, רק 36 אחוז מהאוכלוסייה מודעים לעובדה כי עישון הינו גורם סיכון לסרטן שלפוחית השתן בהשוואה ל-98 אחוז המודעים לעובדה כי עישון הינו גורם סיכון לסרטן ריאה. פעילות יחודה של האנזים N-אצטילטנספראז מגבירה את הסיכון בקרב מעשנים, אך אינה מהווה גורם סיכון עצמאי. חשיפה תעסוקתית לחומרי צבע, אמינים ארומטיים

סרטן שלפוחית השתן הינו מחלה הטרוגנית עם קשת רחבה של הצגה – החל מגידולים שטחיים בעלי פוטנציאל ממאירות נמוך ועד לגידולים אגרסיביים חודרי שריר השולחים גווחות, מצריכים טיפולים כירורגיים נרחבים, טיפולים כימותרפיים וטיפולים קרינתיים וגורמים לתחלואה ניכרת ולתמותה. עד היום אין הסכמה האם מדובר ברצף התפתחותי של אותה מחלה משלב שטחי המערב את רירת שלפוחית השתן דרך הלמניה פחפריה ועד לשלב פולשני חודר שריר, או שמדובר במחלות נפרדות בעלות ביולוגיה שונה, הכוללת גידולים שטחיים מחד וגידולים פולשנים חודרי שריר DENOVO מאידך.

ישנם גם חילוקי דעות ביחס למינוחים המתארים את שלבי המחלה השונים. לעומת המינוח הקלאסי, המסווג את סרטן שלפוחית השתן לגידולים שטחיים (אלו שמוגבלים לרירית וללמניה פחפריה) וגידולים פולשניים (חודרי שריר), קוראים חלק מן המחברים, לכלול גידולים בשלב T1 (גידולים החודרים ללמניה פחפריה) בין הגידולים הפולשנים בגין ההתנהגות האגרסיבית של רבים מן הגידולים בשלב זה. עם זאת, הבהל דראסטי בגישה הטיפולית מוכתב מהוכחה היסטולוגית לחדירת גידול לתוך שריר הדטרזור. חולים עם סרטן שלפוחית חודר שריר מטופלים בכירורגיה רדיקלית עם או בלי כימותרפיה, בעוד חולים המאובחנים עם סרטן שלא חודר לשריר מטופלים בכירורגיה משמרת דרך השוככה, בתוספת טיפולים משלימים בשטיפות לתוך השלפוחית. כ-70 אחוז מכלל הגידולים מתייצגים כגידולים אשר אינם חודרי שריר ובהם תדון סקירה זו. עד 70 אחוז מגידולים אלו יישנו תוך שלוש שנים ו-20-30 אחוז יראו התקדמות.

אפידמיולוגיה

סרטן שלפוחית השתן הינו השאת הרביעית

ממאירות נמוך, קרצינומה בדרגה נמוכה וקרצינומה בדרגה גבוהה.

במקרים של גידול מדרגה גבוהה (דרגה III לפי החלוקה הקודמת) או גידול בשלב פתולוגי T₁, מומלצת כריתה חוזרת של איזור הכריתה תוך 2–6 שבועות חזרת מכיוון שבשלב 78 אחוז מהמקרים יימצא גידול שארי ובעד 49 אחוז מהמקרים יימצא שלב גבוה יותר בכריתה החוזרת, ביניהם כ-20 אחוז גידולים חודרי שריר, המצריכים טיפול כירורגי רדיקלי.

לפי שלב הגידול ודרגתו מחולקים החולים לקבוצות סיכון להישנות המחלה, התקדמות המחלה והתמותה ממנה. קבוצת הסיכון הנמוך כוללת את החולים עם גידול בודד מדרגה I (לפי חלוקה לשלוש דרגות התמיינות) ושלב פתולוגי Ta או T₁, וחולים עם מספר גידולי Ta מדרגה II. קבוצת הסיכון הגבוה כוללת את כל החולים עם גידולים מדרגה III ואת החולים עם מספר גידולים בשלב II ומדרגה III. קבוצת הסיכון הבינוני כוללת את שאר החולים. המצאות גידול שטוח (CIS) בנוסף לגידול פפילרי ללא קשר לשלב ודרגת הגידול, או כגידול יחיד, מכניסה את החולה לקבוצת הסיכון הגבוה. לחולים עם גורם סיכון משמעותי (עישון, גורם סיכון תעסוקתי או קרינה לאגן) נהוג להתייחס כחלק מקבוצת סיכון גבוהה יותר מאשר לחולים עם גידול בעל אותם מאפיינים היסטופתולוגיים, אך ללא גורם סיכון.

אמנם, ההבדלים בהישנות בין קבוצות הסיכון השונות אינם גדולים, אך הסיכון להתקדמות המחלה ולתמותה בקבוצת הסיכון הגבוה גבוה פי 25 ו-15 יחסית לקבוצת הסיכון הנמוך, בהתאמה. לקבוצת הסיכון הבינוני סיכון מוגבר להתקדמות המחלה (פי 2.84) יחסית לקבוצת הסיכון הנמוך, אך לא קיים בין הקבוצות הבדל בסיכון לתמותה מהמחלה.

איגוד האורולוגים האירופאי פרסם טבלאות ניקוד המתבססות על דרגת הגידול, שלב הגידול, מספר הגידולים בשלפוחית וממדי הגידולים, נוכחות CIS ומספר החזרות הקודמות אשר מנבאות את סיכון החזרה וסיכון להתקדמות המחלה בנפרד. על פי טבלאות אלו, הסיכון לחזרה על פי קבוצת הסיכון בשנה הראשונה והחמישית למעקב היו 15–61 אחוז ו-31–78 אחוז בהתאמה, בעוד הסיכון להתקדמות המחלה בשנה הראשונה והחמישית למעקב היו 0.2–17 אחוז ו-0.8–45 אחוז בהתאמה. לפי קבוצות סיכון אלו, נקבע הצורך בטיפול משלים, אשר מטרתו למנוע, להפחית ו/או לדחות את חזרת המחלה ואת התקדמותה. הטיפול המשלים ניתן בצורת שטיפות לתוך השלפוחית. שטיפות אלו מתחלקות לטיפולים כימותרפיים ולטיפולים אימונוטירפיים.

כימותרפיה תוך שלפוחיתית

כיום, מומלץ לבצע שטיפה כימותרפית בשעות שלאחר הניתוח לכריתת הגידול, ללא קשר להמשך הטיפול המתוכנן. זאת, לאור הוכחה כי טיפול זה

לחלות בסרטן שלפוחית השתן בבני אדם. קפה, אף הוא, אינו מעלה את הסיכון פרט לקבוצה של אנשים השותים כמות גדולה של קפה (מעל 7–10 כוסות קפה ביום). בקרב הקבוצה של שותי הקפה ה"כבדים" נמצא סיכון יחסי מוגבר פי 1.3–1.8 לחלות בסרטן שלפוחית השתן.

אבחנה, דירוג, קביעת שלב, טיפול ומעקב

אבחנה

הסימנים והתסמינים המהשידים לגידולי שלפוחית השתן הם שתן דמי ותסמינים איינטטיביים. האבחנה מבוצעת על-ידי ציסטוסקופיה ובדיקת ציטולוגיה בשתן. קיימים מספר רב של תבחנים נוספים, המבוססים על דגימת שתן, לצורך אבחנה ומעקב אחר סרטן שלפוחית השתן. למרבית התבחנים האלו רגישות גבוהה מזו של ציטולוגיה (לציטולוגיה רגישות 20–62 אחוז), אך לכלל התבחנים סגוליות נמוכה מזו של ציטולוגיה (לציטולוגיה סגוליות המתקרבת ל-100 אחוז) ועלותם גבוהה מזו של ציטולוגיה.

דוגמאות לתבחנים אלו הן בדיקות ה-NMP22, BTA ו-Urovysion. הראשונה היא תבחין ELISA כמותי המודד את כמות החלבון NMP22, חלבון של גרעין התא שהינו בעל תפקיד בחלוקת התא. תבחין זה הינו בעל רגישות גבוהה מזו של ציטולוגיה (כ-70 אחוז), אך סגוליות נמוכה יותר (כ-70 אחוז גם כן). התבחין השני הוא למעשה קבוצה של מספר תבחנים (BTA, BTA stat ו-BTA-trak), המודדים באופן כמותי או איכותי את ההמצאות בשתן של חלבון הקשור לגורם המשלים H. לתבחנים אלו, רגישות דומה לציטולוגיה (50–70 אחוז) וסגוליות נמוכה יותר (66–92 אחוז). התבחין האחרון, המבוסס על איתור מספר העולה על התקין (aneuploidy) של כרומוזומים 3, 7 ו-17 ואובדן חלק מהזרע הקצרה של כרומוזום 9 בעזרת FISH, הינו בעל רגישות גבוהה מזו של ציטולוגיה (כ-80 אחוז), אך סובל, אף הוא, מסגוליות נמוכה יותר (כ-70 אחוז).

דירוג וקביעת שלב

בחולים עם חשד לגידול של שלפוחית השתן, מבוצעת כריתה אנדוסקופית של הממצא החשוד הן כחלק המרכזי בטיפול והן לצורך קביעת השלב הפתולוגי של הגידול ודרגתו. הדירוג הפתולוגי וקביעת שלב המחלה מבוצעים לפי נייר העמדה של ארגון הבריאות העולמי (WHO) בשיתוף החברה הבינלאומית לאורפתולוגיה (ISUP) שפורסם ב-1998 ומטרתו יצירת אחידות באבחנה הפתולוגית של נגעים של שלפוחית השתן, החל מנגעים שפירים ועד לגידולים חודרי שריר. הגידולים השטחיים כוללים גידולים פפילריים (Ta ו-T₁) וגידולים שטוחים (CIS) ונחלקים לגידולים מדרגה נמוכה ומדרגה גבוהה. ב-2004 פורסמה החלוקה הנוכחית של דרגת ההתמיינות הכללת 4 דרגות: פפילומה, גידול פפילרי בעל פוטנציאל

ובחמימנים ארומטים פוליציקליים מהווה גורם סיכון לסרטן שלפוחית השתן. עובדים המועסקים בתעשיית הברזל, תעשיית הגומי, עובדי טקסטיל ועובדי דפוס נמצאים בסיכון מוגבר לחלות בסרטן שלפוחית השתן. לפי הערכות, כ-20 אחוז ממקרי סרטן שלפוחית השתן בעולם המערבי מופיעים בעקבות חשיפה תעסוקתית. מעצבי שיער נכללים אף הם בין העובדים במקצועות המעלים את הסיכון לסרטן שלפוחית השתן. ההערכה היא כי ישנה שכיחות יתר של סרטן שלפוחית השתן בקרב מעצבי שיער עקב חשיפה לצבעי שיער, אך בעוד מחקרים מסוימים מראים כי נשים הצובעות את שיערן באופן קבוע נמצאות בסיכון פי 2.1 עד 3.3 לחלות בסרטן שלפוחית השתן, מחקרים אחרים מצאו כי השימוש בצבעי שיער אינו מעלה כלל את הסיכון לחלות במחלה זו.

לחולי סרטן הערמונית שכיחות מוגברת של סרטן שלפוחית השתן. אמנם, שכיחות זו גבוהה במיוחד אצל חולים אשר טופלו בקרינה, המהווה בעצמה גורם סיכון לסרטן שלפוחית השתן, אך נמצא כי היא מוגברת גם בקרב חולים אשר טופלו בשיטות טיפול אחרות.

באיזורים אנדמיים לזיהום בסכיטוזומה (בילהרציה) נצפית שכיחות מוגברת של סרטן שלפוחית השתן. באיזורים אלו, הסוג ההיסטולוגי השכיח הינו של תאים קשקשיים, בניגוד לסרטן אפיתל מעב, אשר הינו הסוג ההיסטולוגי השכיח (מעל 90 אחוז ממקרי סרטן שלפוחית השתן) בעולם המערבי. סרטן שלפוחית השתן הוא הגידול הממאיר השכיח ביותר בקרב גברים במצרים ושני רק לסרטן שד בקרב נשים, וזאת עקב השכיחות הגבוהה של זיהום בסכיטוזומה, המוערכת ב-37–48 אחוז מהאוכלוסייה באזורי ספר.

בקרב חולים אשר טופלו בעבר בציקלופוספאמיד נמצאה שכיחות גבוהה של סרטן שלפוחית השתן. גידולים אלו הופיעו זמן רב לאחר החשיפה (עד 16 שנים אחרי הטיפול בציקלופוספאמיד). נמצא, כי אקרולאין (acrolein), אחד המטאבוליטים של ציקלופוספאמיד, הינו קרצינוגן לריית דרכי השתן וטיפול ב-2 מרקפטואטאן סולפונאט (מסנה) קושר את המטבוליט ומונע את פעילותו הקרצינוגנית בדרכי השתן.

גורם יאטרוגני נוסף, המעלה את הסיכון לחלות בסרטן שלפוחית השתן, הוא טיפול קרינתי לאגן. חולות אשר טופלו בקרינה לאגן כטיפול לסרטן צוואר הרחם או סרטן השחלות נמצאות בסיכון מוגבר פי 2 עד 4 לחלות בסרטן שלפוחית השתן. סיכון זה אף גבוה יותר בקרב החולות אשר טופלו בכימותרפיה בנוסף לטיפול הקרינתי. גידולי שלפוחית השתן, המופיעים לאחר טיפול קרינתי לאגן, מאופיינים בדרגה גבוהה ובשלב מתקדם בזמן האבחנה.

שתיית קפה ושימוש בממתקים מלאכותיים (סכארין) נחשבו בעבר לגורמי סיכון, אך נמצא כי ממתקים מלאכותיים, אשר פועלים כקרצינוגנים בעכברים בתנאי מעבדה, אינם מעלים את הסיכון



מוריד את שכיחות ההישנות ב-39 אחוז. לא הוכחה עליונות של תכשיר כימותרפי מסיים על פני תכשירים כימותרפיים אחרים בשטיפה בודדת מיידית לאחר כריתת הגידול. המלצה לטיפול זה מופיעה בהנחיות האיגוד האורולוגי האירופי, וצפויה להתווסף להמלצות הטיפול בהנחיות של האיגוד האורולוגי האמריקאי, בעדכון הצפוי להתפרסם במהלך החודשים הקרובים.

בחולים בסיכון בינוני או גבוה, מומלץ טיפול משלים מתמשך (בנוסף לשטיפה הניתנת בסמוך לניתוח לכריתת הגידול) עם חומר כימותרפי או אימונותרפי בשטיפות לתוך השלפוחית. נמצא, כי טיפול משלים זה מוריד את שכיחות ההישנויות ודוחה את הופעתן בהשוואה לחולים העוברים כריתה בלבד.

החומר הכימותרפי הראשון, בו השתמשו בשטיפות לתוך השלפוחית, היה תיוספה. תכשיר זה אינו בשימוש כיום עקב ספיגתו הסיסטמית והתפתחות דיכוי מח עצם. החומרים הכימותרפיים הנפוצים בשימוש הם מיטומיצין C ואפירוביצין. חומרים אלו ניתנים בפרוטוקולים שונים, כאשר השכיח הוא קורס של 6 שטיפות שבועיות. לטיפול תוך שלפוחיתי בחומרים כימותרפיים תופעות לוואי מעטות ומרביתן מקומיות (ציסטיטיס), קלות ומצריכות טיפול סימפטומטי בלבד.

מספר חומרים כימותרפיים חדשים נבדקים כטיפול תוך שלפוחיתי, ביניהם גמסיטאבין. חומר כימותרפי זה, המשמש כטיפול קו ראשון וקו שני של סרטן שלפוחית גרורתי, נבדק במספר מחקרי של I ושל II של טיפול תוך שלפוחיתי. כמחצית מהחולים במחקרים אלו הראו תגובה מלאה לטיפול זה וכרעו תגובה חלקית עם תופעות לוואי מינימליות.

בניסיון לשפר את יעילות הטיפול הכימותרפי התוך שלפוחיתי, נעשים ניסיונות לשלב באמצעים המגבירים את יעילותו, כגון חימום. טיפול תרמו-כימותרפי (SYNERGO) נמצא כיעיל יותר מטיפול כימותרפי תוך שלפוחיתי רגיל. במחקרים עם זמן מעקב קצר ובינוני, נמצאו שיעורי הישנות של 9 אחוז, 24.6 אחוז ו-37.5 אחוז כעבור שנה, שנתיים ושלוש שנים, בהתאמה. בכלל העבודות האלו לא נצפו מקרים של התקדמות המחלה בזמן הטיפול ובזמן המעקב המתואר. עיקר תופעות הלוואי של טיפול זה, כמו בטיפול תוך שלפוחיתי כימותרפי, הן מקומיות. טיפול זה אינו נמצא בשימוש בארה"ב, אך נמצא בשימוש באירופה כטיפול בגידולים בסיכון בינוני וגבוה ובכשלוניות של טיפול BCG בניסיון לשמר שלפוחית.

אימונותרפיה תוך שלפוחיתית

שטיפות שלפוחית ב-BCG (תמיסה המכילה חיידקי שחפת בקר מוחלשים) היוו הטיפול העיקרי בקטגוריה זו. נמצא, כי טיפול ב-BCG יעיל יותר מטיפול כימותרפי במניעת הישנות. כמו כן, טיפול זה דוחה את הופעת ההישנות בהשוואה לטיפול בתכשירים כימותרפיים. השוואה בין טיפול

כימותרפי לטיפול BCG מראה עליונות לטיפול ב-BCG גם במניעת התקדמות המחלה. טיפול BCG מורידים את שכיחות התקדמות המחלה ב-27 אחוז, יחסית לטיפול כימותרפי. עם זאת, לא ניתן להשתמש ב-BCG כשטיפה בודדת בשעות שלאחר הניתוח לכריתת הגידול בגלל הסכנה של תופעות לוואי קשות עקב חדירת המיקובקטריה למחזור הדם.

ישנם פרוטוקולים רבים לטיפול ב-BCG, כולם אמפירים ללא הוכחה איזה הוא הפרוטוקול היעיל יותר. מרבית הפרוטוקולים מורכבים מקורס אינדוקציה של 6 שטיפות שבועיות, אותו מתחילים לפחות שבועיים לאחר הניתוח לכריתת הגידול (למניעת תופעות לוואי עקב חדירת המיקובקטריה למחזור הדם, כמתואר לעיל) ולאחר מכן טיפול אחזקה לתקופה שאינה קצרה משנה. פרוטוקול אחזקה השכיח שנבחן ופורסם על ידי LAMM וחב' היו שבעה סבבים של 3 טיפולים שבועיים הניתנים שלושה ושישה חודשים לאחר קורס האינדוקציה ובהמשך כל שישה חודשים למשך שלוש שנים.

אמנם טיפול ב-BCG הוכח כיעיל יותר מטיפול כימותרפי, אך הוא אינו מוצדק בכלל החולים עם גידולים של שלפוחית השתן עקב שכיחות גבוהה יותר של תופעות לוואי וחומרתן. כ-25 אחוז מהחולים המטופלים בטיפול אחזקה חווים רעילות בדרגה 3, פחות ממחצית החולים משלימים יותר משלושה סבבים של טיפול אחזקה ורק 16 אחוז משלימים את כל שבעת סבבי האחזקה המתוכננים במשך שלוש שנים.

תופעות הלוואי השכיחות הן תסמינים איריטיביים, המופיעים אצל מרבית החולים ומחמירים עם התקדמות הטיפול, תסמונת דמוית שפעת זיהום חיידקי של דרכי השתן. לעתים, קשה להבדיל בין זיהום חיידקי לבין חדירת המיקובקטריה למחזור הדם ובמקרים בהם ישנו חשד לחדירה כזו, יש צורך בטיפול אנטי-שחפתי.

עד שליש מהחולים המטופלים ב-BCG סובלים מהמטוריה גלויה. תסמין זה חולף לרוב ספונטנית, אך יש לשלול דלקת המורגית של שלפוחית השתן בעזרת תרבות שתן ויש להפסיק את הטיפול ב-BCG עד לחלוף ההמטוריה.

מבין תופעות הלוואי הקשות, השכיחה ביותר היא חום גבוה, אשר בד"כ חולף תוך 48 שעות בעזרת טיפול להורדת חום. סיבוך קשה מסכן חיים אך נדיר מאד, הוא BCGIOSIS – אלח דם עקב חדירה סיסטמית של המיקובקטריה. עיקר מקרי אלח דם נגרמים ממחזור BCG לאחר צנתור טראומתי של שלפוחית השתן בזמן מתן השטיפה או במקרים בהם השטיפה ניתנת זמן קצר מדי לאחר כריתת הגידול, בזמן שעדיין ישנה ספיגה מוגברת דרך אזור הכריתה המודלק.

20-40 אחוז מהחולים המסיימים טיפול ב-BCG סובלים מהישנות למרות הטיפול. בחולים אלו, המהווים כישלון של טיפול BCG בחולים

אשר מפסיקים את הטיפול עקב תופעות לוואי, ישנן מספר אפשרויות טיפול. חלק מחולים אלו ייהנו מטיפול כימותרפי משולב במקור אנרגיה (דוגמת טיפול סינרגו המוזכר לעיל). ניסיון טיפול אימונותרפי אחר אפשרי אף הוא, כגון טיפול ב-BCG מופחת מיון בתוספת אינטרפרון α. כמו כן, קיימת אפשרות של כריתת שלפוחית השתן. נמצא, כי כריתה מוקדמת של שלפוחית השתן משפרת בצורה משמעותית את הישרדות החולים בעוד שכריתה לאחר שהמחלה הופכת לחודרת שריר מורידה משמעותית את הישרדותם, אשר במקרים אלו היא נמוכה יותר מאשר עם גידול חודר שריר מלכתחילה, ללא עבר של גידולים שטחיים.

מעקב

לפי הנחיות האיגוד האורולוגי האירופאי, המעקב המומלץ אחר חולים בסיכון גבוה היוו ציסטוסקופיה מדי שלושה חודשים בשנתיים הראשונות, ציסטוסקופיה מדי ארבעה חודשים בשנה השלישית, ציסטוסקופיה מדי חצי שנה למשך שנתיים נוספות ולאחר השנה החמישית ציסטוסקופיה מדי שנה. כמו כן, יש צורך בדימות של מערכת השתן העליונה מדי שנה, לשלילת הופעת גידול של אפיתל המעבר של המערכת המאספת העליונה (כליות ושופכנים). במקרים של גידול בסיכון נמוך מומלץ לבצע ציסטוסקופיה כעבור שלושה חודשים וכעבור תשנה חודשים ולאחר מכן ציסטוסקופיה מדי שנה למשך חמש שנים. בגידולים בסיכון בינוני מומלץ פרוטוקול ביניים בין שני הפרוטוקולים המפורטים מעלה.

לסיכום: סרטן שלפוחית השתן אשר אינו חודר שריר, הוא מחלה בעלת נטייה להישנות ועקב כך קיים צורך במעקב ארוך, אשר לרוב היוו לכל החיים. ישנם טיפולים רבים ומגוונים שמטרתם מניעת הישנות המחלה והתקדמותה, אך כלל הטיפולים הללו הם בעלי יעילות חלקית בלבד וחלקם גורמים לתופעות לוואי קשות וסבל רב לחולה. מרבית החולים יעברו ניתוחים חוזרים וטיפולים רבים וחלקם אף יסבלו מתופעות לוואי קשות עקב טיפולים אלו, עד כדי נכות פיזית וחברתית. על אף תכשירים חדשים ושיטות טיפוליות חדשות, לא נצפתה פריצת דרך בטיפול בסרטן שלפוחית השתן המונעת את הישנות המחלה והתקדמותה. כמו כן, לא נצפתה התקדמות משמעותית באמצעים למעקב אחר חולים אלו, המסתמך היום על בדיקה פולשנית (ציסטוסקופיה).

ישנה חשיבות רבה להתאמת הטיפול לחולה הבודד תוך התחשבות בדרגת הסיכון להישנות והתקדמות של הגידול ממנו הוא סובל והעדפות החולה לאחר הצגת האפשרויות הטיפוליות השונות בפניו.

ד"ר איתי שטרנברג וד"ר אילן ליבוביץ,

מחלקה אורולוגית, מרכז רפואי מאיר, כפר סבא

אהבה שנאה וסרטן השד

מסרים בריאותיים המשולבים בסדרות טלוויזיה תורמים להעלאת מודעות הצופים ואף מניעים אותם ללכת להיבדק. כך, לפי מחקר חדש אשר התמקד בסדרה שבה שולבה מחלת סרטן השד כחלק מהעלילה

נאוה עינבר

בבדיקה השלישית, ערכו החוקרים קבוצת מיקוד של צופי התכנית במהלכה נבחנה מידת הידע שלהם בתחום סרטן השד. מהבדיקה עלה, עלה כי הם הביעו ידע והבנה בנוגע למחלה, אשר חיזקו את מגמת ההשפעה שנמצאה עד כה.

מסיכום ממצאי המחקר עלתה תמונת מצב אופטימית, ממנה ניתן להסיק כי רמת המודעות לנושא סרטן השד גבוהה בקרב אלו שצפו בפרקי הטלנובלה ויתרה מכך, כי ניתן בעזרתה של התכנית להעביר מסרים בריאותיים ואף ליצור הנעה לפעולה.

כאשר מנתחים את הממצאים, יש לבחון אותם מול המציאות הישראלית שכן, סרטן השד היא המחלה הממארת השכיחה ביותר בישראל ובעולם המערבי. על פי נתוני האגודה למלחמה בסרטן ורישום הסרטן הלאומי במשרד הבריאות, כ-4,000 נשים מאובחנות מדי שנה כחולות בסרטן השד ובחישוב הסתברותי הנשען על התחלואה עד היום, אחת מכל שמונה נשים בישראל עלולה לחלות בסרטן השד במהלך חייה.

במקרה זה של מחקר הטלנובלה, הנעה לפעולה משמעותה לגביר את הנכונות לבצע בדיקות לגילוי מוקדם של סרטן השד ואף להציל חיים, שכן ככל שהמחלה מאובחנת בשלבים המוקדמים עולים סיכויי הריפוי לכ-90 אחוז ויותר. מסקנות המחקר יכולות להוות כלי משמעותי במכלול המאמצים אותם ניתן להפעיל, על מנת להגביר את המודעות בקרב ציבור הנשים לנושא סרטן השד בכלל והגילוי המוקדם בפרט.

המחקר פורסם בגיליון האחרון של כתב העת המדעי "Journal of Health and Communication".

נאוה עינבר, יועצת תקשורת ובריאות, המתמחה ביחסי ציבור וניהול משברים תקשורתיים בתחום הרפואה הבריאות. כיהנה בעבר כדוברת האגודה למלחמה בסרטן

מחקר חדש שנערך באוניברסיטת ג'ורג'יה באטלנטה בשיתוף אוניברסיטת דרום קליפורניה בלוס אנג'לס, ארה"ב, קבע כי באמצעות תוכן בידורי בטלוויזיה ניתן לקדם מודעות בריאותית בקרב הצופים ובעיקר בקרב הצופות. המחקר בדק באופן מיוחד את השפעתה של טלנובלה ("אופרת סבון" טלוויזיונית) על רמת המודעות לנושא סרטן השד בקרב הצופים, באמצעות שילוב של תכנים בריאותיים במהלך העלילה הדרמטית של הסדרה.

הטלנובלה הינה ז'אנר טלוויזיוני דרמטי רומנטי, המשלב אהבה, קשיי יומיום ולעיתים גם מסרים חברתיים ובעל סוף אופטימי לרוב. הז'אנר פופולארי מאוד במדינות דוברות ספרדית ובעשור האחרון הפך לפופולארי גם בישראל.

לצורך עריכת המחקר, שולבו יועצים רפואיים בכתיבת פרקים בעלילה של טלנובלה יומית, דוברת ספרדית, בשם *Ladron de Corazones*. הפרקים עסקו בהתמודדותה של אחת הדמויות עם סרטן השד ולאחר שידורם, נבחנה השפעתם על רמת המודעות לנושא בקרב הצופים באמצעות שלוש דרכי בדיקה שונות. בבדיקה הראשונה, ביצעו החוקרים ניתוח של הפניות הטלפוניות שהגיעו אל המוקד, אשר מספרו פורסם על המסך במהלך שידור הטלנובלה. הבדיקה מצאה עלייה משמעותית במספר הפניות.

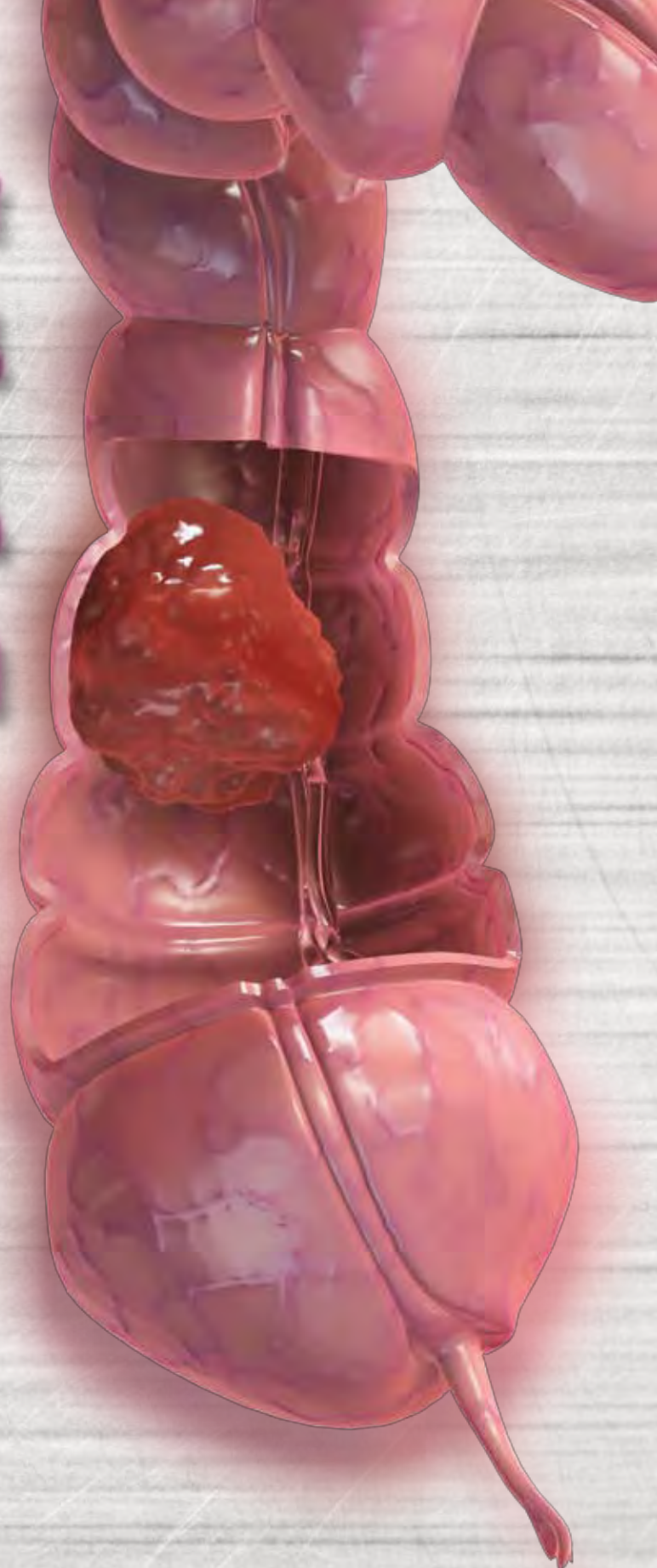
בבדיקה השנייה, ערכו החוקרים סקר טלפוני ארצי אשר בחן את רמת הידע של הצופים בנושא סרטן השד מיד לאחר השידור ומצא כי הידע הרב ביותר הצטבר בקרב הצופות דוברות הספרדית, אשר דיווחו כי רכשו ידע ספציפי על המחלה מתוך העלילה והרגישו תחושת הזדהות עם הדמויות. בנוסף, עלה מבדיקה זו כי הגברים שצפו בתוכנית הושפעו אף הם וכשנשאלו על כך, הצהירו כי כוונתם להמליץ לנשותיהם על ביצוע בדיקת ממוגרפיה.

דילמות עדכניות בטיפול בסרטן המעעי הגס

הבנת התרומה האמיתית של כל אחד מאמצעי הטיפול אשר פותחו בעשור האחרון מעוררת דילמות חדשות, חלקן בעלות משמעות רבה לטיפול היומיומי של החולים

ד"ר ברוך ברנר

0רטן המעי הגס הנו מהגידולים הנפוצים ביותר בעולם המערבי ובישראל. מדי שנה מאובחנים כ-150,000 מקרים חדשים בארה"ב וכ-3,200 מקרים חדשים בישראל. למרות שחלה עלייה במודעות למחלה בשנים האחרונות, רבים מהחולים עדיין מאובחנים עם מחלה מתקדמת, עם גרורות בעת האבחנה או כאלה שתופענה במהלך הזמן. גורמים אלה, שכיחות המחלה והאחוז הגבוה של חולים שאיכות ואורך חייהם נפגעים ממנה קשות, הופכים את סרטן המעי לאחת מבעיות הבריאות המובילות בשנים האחרונות. הטיפול בסרטן המעי מאופיין בהתקדמות מעטה במשך למעלה מארבעה עשורים, מאז פותחה התרופה הראשונה היעילה כנגדו, 5FU (5-fluorouracil), ולאחר מכן בעשור עתיר התפתחויות וחדושים, מסוף המאה שעברה, שהביא להתקדמות עצומה באיכות הטיפולים. התפתחויות אלה שינו באופן מהותי את פני הטיפול בסרטן המעי: מתרופה בודדת עברנו לארסנל הכולל לפחות חמש תרופות הפעילות כנגד המחלה, מקו טיפולי בודד עברנו למספר קווים בעלי יעילות מוכחת ומהשרדות חצינית של פחות משנה במחלה גרורתית עברנו להישרדות חצינית של מעל לשנתיים. בנוסף, חל שיפור באיכות הטיפול הכימי המשלים (adjuvant chemotherapy) והטיפול המקדים כריתת גרורות (neoadjuvant treatment). עם שוך הסערה סביב המהפכה המתוארת, אופיינו שלוש השנים האחרונות בהיעדר פריצות-דרך משמעותיות מחד, ומהבנה הולכת



ומעמיקה של התרומה האמיתית של כל אחד מאמצעי הטיפול החדשים, מאידך. עם זאת, המידע שהצטבר בשנים אלה לא רק פותר שאלות קיימות אלא אף מעורר דילמות חדשות, חלקן בעלות משמעות רבה לטיפול היומיומי של החולים. במאמר זה, אתאר כמה מהדילמות הבולטות ביותר, לדעתי, לגבי הטיפול בסרטן המעי בראשית שנת 2008.

המידע שהצטבר בעשור האחרון

לפני הכול, הבה נזכר מה המידע העיקרי שנוסף לנו לגבי הטיפול בסרטן המעי בעשור האחרון. למדנו שהטיפול המיטבי צריך לכלול 5FU ביחד עם אירינוטקאן (CAMPETO או CPT-11), או אוקסליפלטין (Oxaliplatin), בשני הקווים הראשונים (לדוגמה, 5FU עם אירינוטקאן בקו ראשון ועם אוקסליפלטין בשני). למדנו שמשלבים המתבססים על עירוי ממושך של 5FU כרוכים בפחות תופעות לוואי וכנראה יעילים יותר. למדנו ששני תכשירים "ביולוגיים" משפרים משמעותית את תוצאות הטיפול. אבסטין (Avastin) הוא נוגדן הנקשר לגורם הצמיחה של האנדותרל (vascular endothelial growth factor) ובכך מונע את זמינותו החיונית לתהליך האנגיוגנזה. התכשיר נמצא משפר את הישרדותם של חולים שקיבלו אותו, ביחד עם כימותרפיה "קלאסית", בקו ראשון או שני. ארביטוקס (Erbix), נוגדן החוסם את הקולטן לגורם הצמיחה האפידרמלי (epidermal growth factor receptor), נמצא יעיל כנגד תאי גידול עמידים לכימותרפיה.

לגבי הטיפול המשלים, למדנו שהוספת אוקסליפלטין לטיפול סטנדרטי עם 5FU ולויקורין מפחיתה משמעותית את שיעור ההישנות בחולי סרטן המעי בשלב III ובשלב II בסיכון גבוה. לבסוף, קיבלנו הוכחות לכך שתכשירים פלואורופירימידיניים פומיים כדוגמת קסלודה (Xeloda) ו-UFT יעילים לפחות כמו עירוי קצר של 5FU ולויקורין, במחלה גרורתית וכטיפול משלים והיום נוחים יותר לשימוש וגורמים לפחות תופעות לוואי.

הדילמות המתעוררות כעת

הדילמה הראשונה מתייחסת לקו הכימותרפי הראשון: האם לא משנה אם נוסיף אירינוטקאן או אוקסליפלטין לעירוי ממושך של 5FU (FOLFIRI או FOLFOX, בהתאמה)? האם ההבדל אכן מוגבל רק לפרופיל תופעות הלוואי? התשובה היא לא. מחקרים שונים מצביעים על

בעשור האחרון למדנו, שהטיפול המיטבי צריך לכלול 5FU עם אירינוטקאן (CAMPETO או CPT-11), או עם אוקסליפלטין (Oxaliplatin), בשני הקווים הראשונים (לדוגמה, 5FU עם אירינוטקאן בקו ראשון ועם אוקסליפלטין בשני). למדנו שמשלבים המתבססים על עירוי ממושך של 5FU כרוכים בפחות תופעות לוואי וכנראה יעילים יותר. למדנו ששני תכשירים "ביולוגיים" משפרים משמעותית את תוצאות הטיפול

כך שהיעילות של אירינוטקאן ואוקסליפלטין בקו ראשון דומה. עם זאת, מהמחקרים של Hurwitz ו-Saltz נראה שיתכן וההשפעה של אבסטין בקו ראשון גדולה יותר עם אירינוטקאן מאשר עם אוקסליפלטין. בנוסף, מהמחקר של Tournigand וחב' עולה שלמרות שההישרדות הכללית לא הייתה תלויה בסוג הקו הראשון, חולים שקיבלו אוקסליפלטין לאחר כישלון של אירינוטקאן, נהנו משיעור תגובה גבוה יותר מאשר אלה שטופלו בסדר ההפוך. ולבסוף, לאוקסליפלטין תופעת לוואי ייחודית, נזק רפואי פרופירית, שמגבילה מאד את תקופת הטיפול (בד"כ עד שישה חודשים). דבר זה משמעותי ביותר בקו ראשון, בו המשך החציוני של יעילות הטיפול מתקרב כיום לשנה. לכן, כשלווקחים בחשבון את כל הנ"ל נראה שקיים רווח גדול יותר ממדתן של אירינוטקאן בקו ראשון ואוקסליפלטין בקו שני. הסתייגות עיקרית לקביעה זו נוגעת לטיפול נאו-אדג'ובנטי למחלה גרורתית. נראה, שבמצב כזה קיים בסיס מוצק יותר לטיפול עם אוקסליפלטין. הבעיה העיקרית בחולים המועמדים לכריתת גרורות היא הגרורות המיקרוסקופיות הקיימות אצל מרביתם. אוקסליפלטין ולא אירינוטקאן היא זו שהראתה יעילות ברורה כנגד מחלה מיקרוסקופית, בטיפול משלים בשלב II ו-III. בנוסף, המחקר הרנדומלי היחיד שפורסם לגבי טיפול נאו-אדג'ובנטי לגרורות נתיחות עשה שימוש במשל FOLFOX. משיקולים אלה, נראה שיש יתרון לשימוש באוקסליפלטין

בחולה שהטיפול שלו מוגדר באופן ברור כנאו-אדג'ובנטי ולא פליאטיבי.

הדילמה השנייה מתייחסת למרכיב הפלואורופירימידיני של הטיפול: האם התכשירים הפומיים יכולים להחליף את העירוי הממושך של 5FU או, במילים אחרות, האם תם עידן האינפוזורים? לגבי אוקסליפלטין התשובה ברורה: חמש עבודות מוכחות מעל לכל ספק שמשלבים של קסלודה ואוקסליפלטין זהים ביעילותם ודומים מאד בפרופיל הרעילות שלהם לעירוי ממושך של 5FU עם אוקסליפלטין. לא כך לגבי אירינוטקאן: שני מחקרי פאזה III (BICC-C ו-EORTC 40015) הראו יעילות נמוכה יותר ורעילות רבה יותר של השילוב של קסלודה ואירינוטקאן. עדות עקיפה ממחקר ה-CAIRO אמנם מצביעה על בטיחות של הטיפול הפומי, ללא השוואה רלבנטית של היעילות. נכון להיום, אין ספק שפלואורופירימידיניים פומיים (ביחוד קסלודה) יכולים להחליף את העירוי הממושך של 5FU במשלבים הכוללים אוקסליפלטין אך לא כאלה הכוללים אירינוטקאן. שמרו את האינפוזורים ביותיים...

לאחר שהתלבטנו לגבי כל אחד ממרכיבי הטיפול הכימי בקו הראשון, נשאלת השאלה האם צריך לתת אותם יחדיו או אחד אחרי השני (combined vs sequential therapy). שני מחקרי פאזה III שבדקו מתן של קסלודה (מחקר CAIRO) או 5FU (מחקר FOCUS) ותוספת או מעבר לאוקסליפלטין או אירינוטקאן בעת התקדמות המחלה לעומת מתן של שתי התרופות מלכתחילה, לא הראו יתרון למתן המשולב. עם זאת, מחקר ה-GONO, שהשווה מתן של שתיים (FOLFIRI) או שלוש תרופות (FOLFOXIRI) בקו ראשון, כן הדגים יתרון חד-משמעי בהישרדות למתן שלוש תרופות. מצד אחד, קיימות לא מעט ביקורות על מחקרי ה-CAIRO וה-FOCUS אך מצד שני, קיים מחקר יווני קטן בעל מבנה דומה למחקר ה-GONO שתוצאותיו סותרות. נראה, שעדיין לא ניתן לקבוע אם יש יתרון לקו ראשון המתבסס על תרופה בודדת או משלב בודדת, עם שיעור תגובה נמוך יותר, לא מתאים לטיפול נאו-אדג'ובנטי.

וכעת נבחן את ההתייחסות למרכיב הביולוגי של הטיפול. האם התקדמות מחלה על טיפול באבסטין שוללת בהכרח תועלת מהמשך חשיפה לתרופה? או במילים אחרות, האם התרופות הביולוגיות אמורות להימדד באמצעות מושגים ותפיסות שפותחו עבור תרופות כימותרפיות, או שמא



להפסקת אוקסליפלטין בנוכחות נויורופתיה צריך להיות נמוך יותר.

דילמה נוספת לגבי התפקיד של אוקסליפלטין בטיפול המשלים קשורה לטיפול המשלים בסרטן הרקטום; בעוד שתפקידה בטיפול המשלים של סרטן המעי, לפחות בשלב III, מבוסס דיו, לא קיים מידע ממחקרי פאזה III על תרומתה היחסית לטיפול הסטנדרטי ב-SFU/LV. עם זאת, רבים הטוענים, ומחבר המאמר ביניהם, שאין עדויות להבדל מהותי מבחינה ביולוגית בין סרטן המעי וסרטן הרקטום ולכן סביר, אף בהיעדר הוכחות בינתיים, שהגיוי להוסיף אוקסליפלטין גם לטיפול המשלים של גידולי הרקטום. ברוח זו, מתנהלים בימים אלה מחקרי פאזה III שבהם גם זרוע הביקורת כוללת אוקסליפלטין. בכל מקרה, נראה שהוספת אוקסליפלטין חיונית במיוחד בחולים שלא הראו תגובה מרשימה לטיפול הסטנדרטי ולכן הסבירות שהמשך טיפול על בסיס SFU ישפר את הפרוגנוזה שלהם, נמוכה מאד. יש להדגיש, שבשלב זה אין מדובר בהוספת אוקסליפלטין לטיפול הכימי-קרינטי המשולב, אלא רק לטיפול הכימי הניתן לבד, לפניו או אחריו.

לסיכום: הדילמות המתוארות הן בוודאי לא היחידות המעסיקות את הקליניא המטפל בימים אלה בחולי סרטן המעי. עם זאת, הן כנראה המהותיות ביותר ובנוסף, הן מייצגות היטב את הדינמיקה של התפתחות הטיפול במחלה. כפי שתואר, הטיפול במחלה עבר מהפיכה דרמטית ביותר עד לפני כשלוש שנים, עם פריצות-דרך רבות שרגשו על מפתנו, ואח"כ תקופה נעדרת חידושים מסעירים. עם זאת, גם בתקופה כביכול "רדומה" זו הלך והצטבר מידע חשוב על הטיפול במחלה. התמודדות נכונה עם הדילמות שמידע זה מעורר יכולה לשפר משמעותית את הפרוגנוזה הכוללת של החולים, לעיתים לא פחות מתכשיר חדש שנוסף. מטבע הדברים, דילמות נובעות ממצב בו חסר מידע חד-משמעי על מנת להתמודד איתן ולכן חשוב להדגיש שהפתרונות המוצעים במאמר זה משקפים קודם כל את דעתו והשקפת עולמו של המחבר ואינן בבחינת "כזה ראה וקדש".

דרושה הסתכלות שונה על תרופות אלה? קיימות עדויות לכך שהאפקט האנטי-סרטני של תרופות דוגמת אבסטיין, אכן דורש התייחסות חדשנית. תת-אנליזה של המחקר של Hurwitz וחב', שביסס את התפקיד של אבסטיין בקו הראשון, העלתה ממצא מעניין: בניגוד לצפוי, לא רק חולים שמחלתם הגיבה לטיפול הרוויחו מתוספת אבסטיין אלא גם כאלה שמחלתם הראתה מלכתחילה עמידות לטיפול. נראה, אפוא, שגם כאשר מחלה מתקדמת על טיפול ביולוגי עדיין מושגת האטה בקצב ההתקדמות שלה, תפיסה המנוגדת לעקרונות הטיפול הכימי "הקונבנציונאלי". תוצאה בעלת משמעות דומה נראתה ב-BRiTE, מחקר בו בוצע מעקב אחר דפוסי הטיפול הסיסטמי במציאות היומיומית. כל החולים במחקר קיבלו טיפול כימי ואבסטיין בקו ראשון, אך רק חלקם המשיכו טיפול באבסטיין בקו שני; התברר, שחולים אלה שרדו זמן מושך הרבה יותר מחולים שקיבלו קו שני ללא אבסטיין (הישרדות חצונית של 32 חודש לעומת 20). האם, אם כן, להפסיק טיפול באבסטיין בעת התקדמות המחלה בקו ראשון או להמשיך ופשוט להחליף את הטיפול הכימי? בשלב זה, אין מספיק עדויות התומכות בהמשך טיפול באבסטיין בקו שני אם כי הממצאים שהוזכרו בהחלט מעניינים. מצד שני צריך לזכור שהמחיר הכמעט בלעדי של המשך טיפול באבסטיין הוא כלכלי, הואיל ורוב הסיבוכים של התרופה נצפים במהלך חודשי הטיפול הראשונים.

דילמות נוספות

קיימות גם דילמות לגבי הטיפול המשלים הראשונה בהן נוגעת לתרומה של התרופה אוקסליפלטין בטיפול המשלים בשלב II בסיכון גבוה. מחקר ה-MOSAIC הראה, שתוספת אוקסליפלטין לטיפול המשלים בקבוצה זו משפרת את ההישרדות ללא מחלה, כשהרווח האבסולוטי עמד על 5.4 אחוז במעקב מינימאלי של 4 שנים. לפני כחצי שנה פורסמו תוצאות מעקב חציוני של 6 שנים, כולל של הישרדות כללית (overall survival) וכאן הפער בהישרדות ללא מחלה אמנם גדל ל-7.2 אחוז, אך לא היה הבדל בהישרדות הכללית. בעקבות תוצאות אלה נראה, שהחלטה למתן אוקסליפלטין בשלב II בסיכון גבוה צריכה להתחשב בנתונים נוספים: עד כמה "סיכון גבוה" הוא אכן גבוה (למשל, חסימה/פרפורציה או T4 כמייצגים סיכון גבוה באמת לעומת מצב בו נבדקו 9 ולא 12 בלוטות), מחלות נלוות, ועוד. יתרה מכך, נראה שבעקבות התוצאות שתוארו הסף

ד"ר ברוך ברנר, מנהל היחידה לאונקולוגיה של מערכת העיכול, מרכז הסרטן ע"ש דוידזר, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה

סרטן האשכים

**הגישה לגידולי האשך, הכוללת איכיון
התחלואה והביטוי הקליני במחלה, שלבי
המחלה והטיפול בגידולי האשך השונים**

ד"ר אביבית פאה, ד"ר דוד סריד

0רטן האשך הינו הגידול השכיח בגברים בגילאי 15-35, למרות היותו גידול נדיר באופן יחסי. הארעותו עומדת על 7,000 מקרים בשנה בארה"ב, לעומת 180,000 מקרים של סרטן ריאה ו-210,000 מקרים של סרטן הערמונית¹.

מרבית גידולי האשך מקורם בתאי נבט, ורק בפחות מ-5 אחוז מהמקרים מדובר במקור תאי אחר. הסוגים הנפוצים ביותר של סרטן האשכים ממקור תאי נבט הם סמינומה וסוג שאינו סמינומה (התפלגות שווה). כמו כן, קיים סרטן אשכים, שהוא שילוב של שני הסוגים הללו. הסמינומה נפוצה בעיקר בגברים בגילאי 35-55, בעוד שגידולים שאינם סמינומה מופיעים בקרב גברים צעירים יותר (בגילאי 15-30). לעתים רחוקות, מופיעה באשכים לימפומה שאינה הודג'קין, כאשר הטיפול בסוג זה של סרטן הוא שונה ונעשה בהתאם לטיפול המקובל עבור

לימפומה שאינה הודג'קין. למרבה המזל, גידולי אשכים הפכו לדוגמא של גידולים הניתנים לריפוי². התערבות ניתוחית, טיפול כימותרפי המבוסס על תשלובת המכילה ציספלטין, קרינה או שילוב של הטיפולים, מובילים לריפוי באחוזי הצלחה גבוהים מאוד, הנעים בין 80-100 אחוז מהמקרים של גידולים ממקור תא נבט (ראה טבלה מס' 1 בעמוד הבא).

זמינות סמינים מדויקים של הגידול בדמו של החולה הכוללים חלבון אלפא עוברי - (AFP - α -fetoprotein) והורמון גונדוטרופינ שליתני אנושי (hCG - human chorionic gonadotropin), מקלים על איבחון המחלה והמעקב הטיפולי בחולה. האנזים לאקטאט דהידרוגנאז (LDH - lactate dehydrogenase) הינו סמן פחות אופייני, אך גם הוא, בערכים מוגברים, מצביע על נפח המחלה³.

Anticipated cure rates in patients with germ-cell tumors, according to disease stage

Stage	Incidence at presentation (%)	Cure rate (%)
I (testis alone)	40	100
II (extension to retroperitoneal lymph nodes)	40	98
III (disseminated disease)	20	80

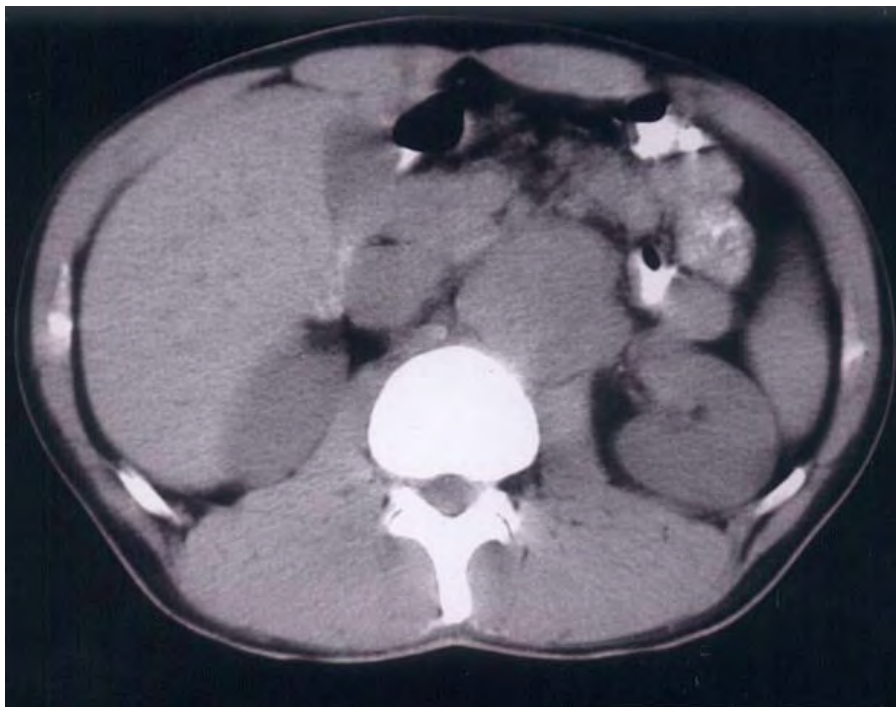
משפחתית של גידול זה מהווה גם היא גורם סיכון. בנוסף, סרטן אשכים קודם מעלה מ-1 ל-2 אחוז את הסיכון של גידול ראשוני באשך הנגדי².

התייצגות קלינית

התסמין הנפוץ ביותר של סרטן האשכים הוא מסה חד צדדית בשק האשכים, ללא תלונות של רגישות או כאב. לעיתים, האבחנה הראשונית הינה שגויה והגידול מאובחן באופן מוטעה כדלקת של עילית האשך (epididymitis) או דלקת האשך (orchitis) והחולה מקבל טיפול אנטיביוטי. בהמשך, לעיתים קרובות מופיעים כאב ואי נוחות באשך החולה. חולים יכולים להתייצג עם תלונות של כאבי גב גוברים או כאבי בטן תחתונה, עקב מעורבות של בלוטות לימפה אחר צפקיות (רטורופריטואליות) בהתאם למיקום הגידול, כאשר סרטן של האשך השמאלי מתפשט לבלוטות לימפה אחר צפקיות שמאליות, וסרטן של האשך ימני בהתאם לצד ימין (ראה צילום CT). תסמינים נוספים של קשיי

גורמי סיכון

הגורם לסרטן האשכים אינו ידוע. למרות שמדובר בסרטן נדיר, עולה שכיחותו בשנים האחרונות מסיבה שאינה ברורה. על פי רישום משרד הבריאות הישראלי, נרשמה עלייה מתמדת בשכיחות סרטן האשכים בין השנים 1980 עד 2002, המשקפת למעשה מגמה כלל עולמית. הסיכון לסרטן האשכים גבוה יותר בגברים צעירים לבנים, כאשר השכיחות הגבוהה ביותר נצפתה בסקנדינביה, שווייץ, גרמניה וניו-זילנד. שכיחות פחותה קיימת בארה"ב ובבריטניה ונמוכה אף יותר באפריקה ואסיה⁴⁻⁷. גידולים אלו מתפתחים ב-1-2 אחוז מהגברים עם היסטוריה של אשך טמיר (cryptorchidism), כאשר סיפור עבר של טמירות אשכים בטנית מהווה סיכון גבוה יותר לעומת אשך טמיר מפשעתי. נתונים בספרות מצביעים על סבירות נמוכה להתפתחות סרטן האשכים במקרים בהם ניתוח הורדת האשך לשק האשכים מתבצע לפני הבגרות המינית. היסטוריה



אבחון ודירוג המחלה

בכל חולה עם חשד לממאירות של האשך, על הבדיקה הגופנית לכלול בדיקת אשכים, בטן, חזה ובלוטות לימפה על-בריחיות. בבדיקות המעבדה מלבד ס"ד וביכימיה מלאה, יש לבדוק רמות hCG ו-LDH. רמות גבוהות של AFP מצביעות על גידול ממקור שק החלמון או גידול אמברינלי, רמות גבוהות של hCG אופיינות לכוריוקצינומה וקוצינומה אמברינלית. באחד מחמישה חולי סמינומה רמות hCG מוגברות בצורה קלה. במקרים של טרטומה טהורה (pure teratoma) הסמנים אינם מוגברים כלל.

במקביל לבירור המעבדתי, יש לבצע בדיקת על-שמע של אשכים, שמטרתה לאשר את נוכחות הגידול. סקרים רדיוגרפיים מוגבלים בדרך כלל לטומוגרפיה ממוחשבת של החזה, הבטן והאגן. בשלב זה, בדיקת PET-CT עדיין לא הפכה לבדיקת בחירה עקב שכיחות יחסית גבוהה של תוצאות כוזבות שליליות (false negative). עד 10 אחוז מגידולי תאי הנבט מופיעים באתר חוץ-אשכי^{8,2}. במקרים אלו, החולים בדרך כלל מתייגים עם גוש בחלקו הקדמי של המיצר (בניגוד לגוש אחורי במיצר המאפיין גידול אשך גרורתי), או גוש אחור

נשימה יכולים לנבוע ממעורבות ריאתית. הגדלת בלוטות לימפה על-בריחיות (supraclavicular lymphadenopathy) הינו ממצא שאינו שכיח, אך יכול להיות ביטוי של המחלה בהיעדר סימפטומים אחרים. לימפומה אשכית, השכיחה יותר מעל גיל 50, עשויה להתייג עם תלונות סיסטמיות (כגון חום, הזעות, ירידה במשקל) ופיזור עם נטייה למעורבות מערכת העצבים המרכזית והאשך הנגדי⁸.

תסמינים אחרים כוללים: דדונות הזכר (gynecomastia) עקב רמה גבוהה של הורמון גונדוטרופיני שלייתי אנושי (hCG). הגדלה של בלוטות לימפה אחר צפקיות עלולה לחסום את השופכנים וכתוצאה מכך לגרום למיימת כלייתית (hydronephrosis) והפרעה בתפקוד הכלייתית. בנוסף, גידול המערב את המיצר מסוג שאינו סמינומה מלווה לעיתים ע"י תסמונת קליינפלט (Klinefelter's syndrome) ובמקרים נדירים יותר אף לויקמיה מאגאקאריוכיטית חריפה (acute megakaryocytic leukemia), היכולים להופיע בשלבים מוקדמים או מאוחרים יותר של המחלה^{9,10}.

טבלה מס' 2

International Germ-Cell Collaborative Group Consensus Conference criteria for good-and poor-risk testicular cancer patients treated with chemotherapy

NONSEMINOMA

Good prognosis

All of the following:

- AFP < 1,000 ng/mL, β -hCG < 5,000 IU/L, and LDH < 1.5 X upper limit of normal
- Nonmediastinal primary
- No nonpulmonary visceral metastasis

Intermediate prognosis

All of the following:

- AFP = 1,000 - 10,000 ng/mL, β -hCG = 5,000-50,000 IU/L, or LDH = 1.5-10 x normal
- Nonmediastinal primary site
- No nonpulmonary visceral metastasis

Poor prognosis

Any of the following:

- AFP > 10,000 ng/mL, β -hCG > 50,000 IU/L, or LDH > 10 x normal
- Mediastinal primary site
- Nonpulmonary visceral metastasis present

SEMINOMA

Good prognosis

- No nonpulmonary visceral metastasis

Intermediate prognosis

- Nonpulmonary visceral metastasis present

AFP = alpha-fetoprotein; hCG = human chorionic gonadotropin; LDH = lactic dehydrogenase

גרורות וויסצרליות לא ריאתיות, אשר מעניק דרגת סיכון בינונית (intermediate risk).

הטיפול בגידול מסוג שאינו סמינומה

לאחר השלמת הבירור הקליני והמעבדתי, הטיפול בגידולים מסוג שאינו סמינומה נקבע ע"פ שלב המחלה והסיווג הפרוגנוסטי, טוב ובינוני כנגד מופחת. גידול בשלב ראשון מטופל לעיתים קרובות באמצעות התערבות ניתוחית בלבד. לאחר הניתוח, סמני המחלה אמורים לחזור לערכים תקינים כ-3-4 שבועות לאחר כריתת האשך. זמן מחצית החיים של- hCG קצר (בין 18 ל-36 שעות), לעומת זאת זמן מחצית החיים של AFP נע בין 5 ל-7 ימים, לכן השגת ערכים תקינים יכולה לארוך מספר שבועות^{14,15}. עם זאת, גם בחולים לאחר כריתת אשך המתייצגים עם ממצאים תקינים בטומוגרפיה ממוחשבת של החזה, הבטן והאגן ושל סמני הגידול, קיים סיכוי של 30 אחוז לנוכחות גידול מיקרוסקופי בבלוטות לימפה אחורי צפקיות או באתרים אחרים ולכן קיים סיכוי להישנות המחלה. למרות סיכוי משמעותי להישנות המחלה, קיים סיכוי אף גדול יותר לריפוי מלא לאחר התערבות ניתוחית בלבד בשלב מחלה זה. אי לכך, לחולים אלו על פי רוב מוצעות אפשרויות הכוללות: (1) מעקב קליני צמוד בחולה ללא גורמי סיכון להישנות המחלה והיענות מלאה של החולה למעקב קפדני ביותר הכולל ביקורות מרפאה, בדיקות מעבדה ובדיקות הדמיה תדירות במשך מס' שנים. (2) טיפול כימותרפי משלים בחולה עם גורמי סיכון להישנות המחלה כגון חדירה לכלי דם וכלי לימפה ונוכחות של מרכיב אמברינלי במעל מחצית מהגידול. (3) בתירה של בלוטות לימפה אחורי צפקיות (RPLND - Retroperitoneal lymph node dissection) וטיפול כימותרפי משלים. פעולה זו מתבצעת לאחר כריתת האשך ומאפשרת אבחנה פתולוגית מדויקת של מעורבות בלוטות לימפה אזוריות והגדרת שלב הגידול בהתאם. בנוסף, פעולה זו מסייעת בהחלטה על השלמת טיפול כימותרפי. בחולים בהם בפעולה ניתוחית מסוג זה בלוטות הלימפה נמצאו חופשיות מגידול, הסיכוי להישנות מחלתם עומד על כ-10 אחוז. הישנות המחלה בקבוצה זו מאופיינת בעיקר על ידי הופעת גרורות ריאתיות. במקרים של הישנות המחלה, על החולה להשלים שלושה מחזורי טיפול כימותרפי (כל מחזור כולל 21 ימים) הכולל תשלובת בליאומיצין (Bleomycin), אטופוסיד (Etoposide) וציספלאטין (Cisplatin) (BEP). בחולים בהם בלוטות הלימפה נמצאו מעורבות בתהליך הגידול, קרי שלב מחלתם מתקדם יותר (שלב שני), וכך שכיחות הישנות הגידול עולה ונעה בין 30 ל-50 אחוז, בהתאם לגודל עולה ונעה בין 30 ל-50 אחוז, בהתאם לגודל ומספר הבלוטות הנגועות. בחולים אלו, הטיפול האפשרי כולל מעקב קליני צמוד או טיפול

צפקי מרכזי (בניגוד לגוש אחור צפקי שמאלי או ימני, המאפיין גם הוא גידול אשך גרורתי). מאחר וגידול תא נבט המתפתח בחלקו הקדמי של המיצר אינו נובע מגידול אשך ראשוני, בדיקת על-שמע של האשכים אינה נחוצה. לעומת זאת, ישנו קשר הדוק יותר בין הופעת גידול באחורי הצפק (לכאורה ראשוני) ונוכחות גידול ראשוני סמוי באשכים. לכן, במקרים האלו מומלץ לבצע בדיקת על-שמע של האשכים. לאור זאת, באבחנה המבדלת של גידול ממאיר בגברים צעירים בדרגת התמיינות נמוכה, שמקורו לא ידוע, יש חשיבות מכרעת בהכרת האפשרות של גידולי תא נבט ראשוניים באתרים חוץ-אשכיים, מאחר והמחלה ניתנת לריפוי באחוזי הצלחה גבוהים^{1,2,6}.

הערכה פתולוגית והיסטולוגית של הגידול מתבצעת על ידי ניתוח הסרת אשך (orchietomy) בגישה מפשענית. ניתוח זה - תפקידו ריפוי וגם אבחון. קיימת הורייט נגד לאבחון באמצעות ביופסיה דרך כיס האשכים, מאחר ופעולה זו מעודדת פיזור לימפטי מקומי והישנות מקומית של המחלה^{11,12}. סרטן האשכים מאופיין על ידי סוג היסטולוגי יחיד או שילוב של הסוגים השונים של תאי הנבט (mixed germ cell tumor). כאמור, גידולי האשך מתחלקים לשני סוגים עיקריים: גידולים מסוג סמינומה וסוג שאינו סמינומה. הנוכחות של כל היסטולוגיה אחרת בנוסף לסמינומה תגדיר את הגידול כסוג שאינו סמינומה. רמה מוגברת של AFP בנסיוב הדם מצביעה על גידול מסוג שאינו סמינומה, גם בנוכחות סמינומה טהורה בבדיקה ההיסטולוגית².

קביעת שלב המחלה וסיווגו בגידולי תאי נבט מתבססת על דירוג הכולל את היקף המחלה וסיווג פרוגנוסטי שלה ע"פ ההגדרות הבאות:

- **שלב ראשון:** גידול המוגבל לאשך.
- **שלב שני:** קיימת מעורבות של בלוטות לימפה אחורי צפקיות.
- **שלב שלישי:** מעורבות של הריאות או של איברים אחרים (מוח, כבד, עצם).

הסיווג הפרוגנוסטי של המחלה (ראה טבלה מס' 2 בעמ' הקודם) הינו חלק חיוני בהערכה הראשונית של החולה מאחר והוא מהווה גורם המשפיע על התוכנית הטיפולית המותאמת לכל חולה. הקבוצה הבינלאומית של סרטן בתחום גידולי תאי נבט (The International Germ Cell Cancer Collaborative Group-IGCCG) סיווגה בנפרד גידולים מסוג סמינומה (SGCT) וגידולים שאינם סמינומה (NSGCT) על פי גורמי הסיכון להישנות המחלה¹³. בגידולים שאינם סמינומה, גורמים פרוגנוסטיים כוללים ערכים טרום טיפוליים של הסמנים; האתר הראשוני של הגידול (אשכים נגד המיצר או אחורי-הצפק) ונוכחות גרורות וויסצרליות לא ריאתיות. בגידולים מסוג סמינומה, הגורם הפרוגנוסטי המשמעותי היחיד הינו נוכחות

הטיפול בגידול מסוג סמינומה

בגידולים מסוג סימנומה, הגורם הקובע את תוכנית הטיפול הינו שלב המחלה. חולים בשלב קליני ראשון של המחלה לעיתים קרובות נרפאים לחלוטין לאחר התערבות כירורגית של כריתת אשך, אף על פי שיש 15–25 אחוז סיכוי להישנות המחלה באיזור אחורי הצפק. עובדה זו מחייבת מעקב קפדני ביותר לאורך זמן רב. לאור זאת, הטפול המקובל בארה"ב המוצע לאחר כריתת אשך הוא טיפול הקרנתי בבלוטות לימפה הסמוכות לוותין מתחת לסרעפת במנה כוללת של 20–30 Gy.^{16,17,26}

טיפול במחלה בשלב שני (מחזוריות בלוטות לימפה אחורי צפקיות בלבד) תלוי בגודל של בלוטות הלימפה הנגועות. טיפול קרנתי הוא טיפול הבחירה בחולים עם בלוטות בקוטר הקטן מ-5 ס"מ. המנה הניתנת היא 35–40 Gy, לאיזור בלוטות אחורי צפקיות הכוללות לעיתים גם בלוטות מפשעתיים בצד הגידול. מחלה אחורי צפקית בעלת נפח גדול עם בלוטות במימדים של 5 ס"מ או יותר, מטופלת ע"י שלושה מחזורים של BEP. טיפול זה מומלץ גם בשלב שלישי של גידול זה בחולים בקבוצת סיכון נמוכה. לחולים בקבוצת סיכון בינוני (Intermediate risk), כגון עם גרורות ויסצרליות לא ריאתיות, יש לתת 4 מחזורים של BEP.^{2,16,26,27}

לאחר הטיפול הכימותרפי, במידה וסמני המחלה תקינים, מומלץ לבצע בדיקת CT PET לצורך איבחון רקמה גידולית פעילה. במידה והבדיקה תקינה אין מקום לטיפול נוסף מלבד מעקב. לעומת זאת, במידה והבדיקה חיובית ומצביעה על קליטה מוגברת, יש להמשיך בבירור היסטולוגי וכריתת, או הקרנות לאיזור. לחלופין ניתן לבצע בדיקת טומוגרפיה מחשבית, כאשר במידה ושארית הגידול הינה קטנה מ-3 ס"מ, יש להמשיך במעקב קליני ודימוי. בנושא של הטיפול בממצאים שקוטרם עולה על 3 ס"מ, אין אחידות דעים מאחר וב-25 אחוז מהמקרים יש שיירי גידול פעילים או ממצאים של גידול שאינו סמינומה שלא זוהה בשלב האבחנה. במקרה זה, האפשרויות הטיפוליות כוללות: הסרה ניתוחית של הממצא, הקרנות לאיזור או לחלופין המשך מעקב קליני ודימוי.^{2,16}

הטיפול במחלה חוזרת או במחלה עמידה לקו כימותרפי ראשון

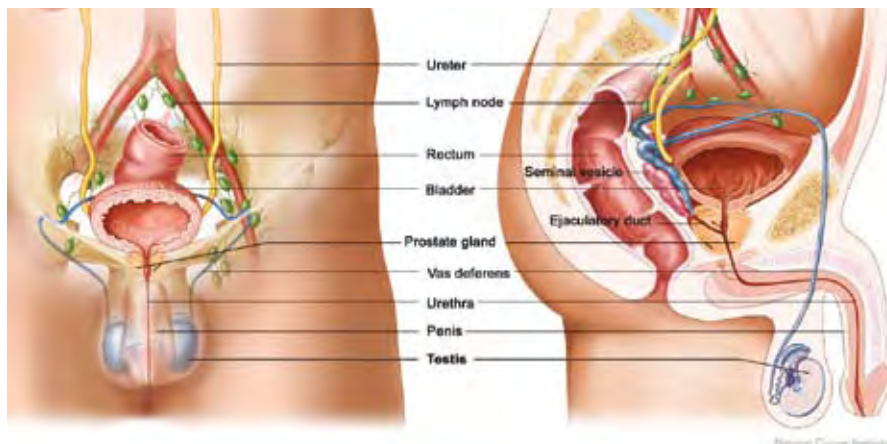
סרטן אשכים יחודי בכך שאפילו במקרים של מחלה עמידה לקו ראשון של טיפול כימותרפי, עדיין קיימים אחוזי ריפוי גבוהים. חולים אלו נמנים על שתי קבוצות: הראשונה עם פרוגנוזה טובה ולעומתה קבוצה עם פרוגנוזה פחותה. גורמים המשייכים את החולה לקבוצה פרוגנוסטית טובה כוללים: גידול ראשוני באשכים; הפוגה מלאה של מחלה לאחר קו כימותרפי; רמות נמוכות של סמנים ונפח קטן יחסית של מחלה חוזרת. טיפול הבחירה בקבוצת

כימותרפי בתשלובת BEP. תחת גישות טיפוליות אלו בגידול בשלב ראשון מושג ריפוי מלא ב-99 אחוז מהחולים.^{1,3,16,17}

גידול בשלב שני של מחלה בעל נפח גדול (Bulky disease) או בשלב שלישי, מחייבים טיפול כימותרפי. המועמדים האופייניים הם חולים עם גרורות באחורי הצפק או גרורות ריאתיות בעת התייצגות המחלה, או לחלופין אלו בעלי רמות גבוהות של סמני גידול, שאינן חוזרות לערכים תקינים ב-3 עד 4 שבועות לאחר ניתוח לבתירת האשך. חולים בהם יש בלוטות לימפה אחורי צפקיות בקוטר הקטן מ-3 ס"מ, היום מועמדים לכריתת בלוטות לימפה (RPLND). באופן כללי, שלושה מחזורי טיפול כימותרפי בתשלובת BEP מפחיתים את סמני הגידול לערכים תקינים האופייניים ברוב המכריע של החולים.^{16–23}

גידול שארי המתגלה בבדיקות הדמיה הנעשות באופן שגרתי לאחר השלמת הטיפול הכימותרפי, אינו בהכרח מצביע על מחלה פעילה. ב-45 אחוז מהמקרים מדובר ברקמה נמקית בלבד, טרטומה (Teratoma) ב-45 אחוז מהמקרים האחרים, או גידול מסוג שאינו טרטומה (Non-Teratoma) ב-10 אחוז מהמקרים. כריתת בלוטות לימפה אחורי צפקיות, בשילוב או ללא כריתת שאריות גרורות ריאתיות, נדרשת כטיפול להסרה מלאה של המחלה ולשם קביעת ההיסטולוגיה המדויקת של הגידול. טרטומה אינה רגישה לטיפול כימותרפי ודורשת כריתת לשם השגת ריפוי. גידול מסוג זה שאינו נכרת, גדל בהדרגה ומוביל להתפתחות תלונות מקומיות כגון כאב או מיימת כלייתית, ואינו נוטה לפיזור גרורות. במידה ובתוך שארית הגידול נמצאו תאי גידול מהסוגים הבאים: אמברינאלי, כוריוקריניומה או קרציונומה ממקור שק החלמון (embryonal, choriocarcinoma or yolk sac carcinoma) (אזי יש להמשיך ולטפל בשני מחזורים נוספים בתשלובת הכוללת פלטינול ואטופוסיד (EP). גישה זו המשלבת כימותרפיה וכירורגיה משיגה ריפוי ב-90 אחוז מחולי סרטן אשכים אשר נמצאים בקבוצת סיכון נמוך עד בינוני בשלבי מחלה שני או שלישי. בחולים עם סיווג פרוגנוסטי מופחת (Poor risk NSGCT), קיים סיכון גבוה להישנות מחלתם והם מתאפיינים ע"י גרורות ויסצרליות שאינן ריאתיות, ערכים גבוהים מאוד של סמנים, או מיקום הגידול הראשוני במיצר. חולים אלו מועמדים לטיפול בארבעה מחזורי טיפול בתשלובת BEP, או לחלופין השתתפות במחקרים. הטיפול הכימותרפי המקובל מקנה כ-50 אחוז סיכוי לריפוי בלבד.^{16,17,24,25}

טיפול קרנתי אינו מיושם באופן שגרתי בגידול מסוג שאינו סמינומה, עם זאת לעיתים נשקל טיפול זה לצורך הקלה של תלונות מקומיות, גרורות מוחיות (לאחר טיפול כימותרפי ראשוני), דחיסת חוט השדרה (spinal cord compression), או כאבים גרמיים.



חולים אלו הוא 4 מחזורי כימותרפיה בתשלובת ציספלאטין (Cisplatin), איפוספמיד (Ifosfamide) ווינבלסטין (Vinblastine), או טקסול (Taxol) (TIP or VIP). במקרים אלו, ב-50 אחוז מהחולים נצפית נסיגה מלאה של המחלה תחת טיפול בתשלובת VIP. במקרה של גידולים מסוג שאינו סמינומה, לעומת 50-60 אחוז במקרים של גידולים מסוג סמינומה. במידה וחולה עמיד לקו טיפול שני הפרוגנוזה עגומה. השתלת מח עצם עצמית, כריזה של גרורה בודדת נגישה או קרינה ממוקמת הן אופציות טיפוליות בשלב זה. טיפול תומך בלבד גם הוא מהווה אפשרות טיפולית סבירה בחולה שכזה^{28,16}.

נקי הטיפול הכימותרפי

כימותרפיה בתשלובת BEP עלולה להוביל לדיכוי מח עצם חריף וחום מלווה בנויטרופניה בכ-15 אחוז מהחולים. כימותרפיה הצלה מסוג VIP, לדוגמה, עלולה לגרום לחום על רקע נויטרופניה במחצית מהחולים. ציספלאטין עלול לגרום לרעילות מערכת עצבים הקפית מצטברת, רמות נמוכות של מגנזיום ואשלגן בדם (עקב נזק

חלק משמעותי של החולים מבטא מיעוט זרע כבר באבחון מחלתם ובאחוז משמעותי מהחולים יכולה להחמיר בעיה ראשונית או להתפתח עקרות משנית, לכן, שימור זרע בבנק הזרע טרם התחלת הטיפול הכימותרפי הוא בעל חשיבות מכתרת².

ד"ר אביבית פאר דוד סריד, המערך האונקולוגי, הקריה הרפואית רמ"ם, חיפה

כלייתי-טובולרי), החמרה בתיפקודי כליות, ירידה בשמיעה עקב פגיעה בטונים הגבוהים, וכן טיטון בלתי הפיך. ארבעה מחזורי טיפול בבליאומיצין עלולים לגרום ללייפוז (fibrosis) של הריאות. תופעת לוואי זו שכיחה יותר בחולים בגיל מתקדם, קרינה קודמת לבית החזה ותפקוד לקוי של הכליות. אי פוריות בגבר מהווה נושא חשוב בין חולים עם סרטן אשכים המאובחנים בד"כ בשיא גיל הפוריות.

רשימת מקורות

1. Cancer statistics, 2007. Jemal A; Siegel R; Ward E; Murray T; Xu J; Thun MJCA. Cancer J Clin. 2007 Jan-Feb;57(1):43-66.
2. Cancer: Principles & Practice of Oncology by Vincent T, Jr., Md. Devita, Samuel, MD Hellman, Steven A., MD Rosenberg 7th edition (December 2004).
3. Testicular cancer. Nichols CR. Curr Probl Cancer 1998 Jul-Aug;22(4):187-274.
4. Continuing increase in incidence of germ-cell testis cancer in young adults: experience from Connecticut, USA, 1935-1992. Zheng T; Holford TR; Ma Z; Ward BA; Flannery J; Boyle P. Int J Cancer 1996 Mar 15;65(6):723-9.
5. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. Huyghe E; Matsuda T; Thonneau P. J Urol 2003 Jul;170(1):5-11.
6. Age at immigration and duration of stay in relation to risk for testicular cancer among Finnish immigrants in Sweden. Ekblom A; Richiardi L; Akre O; Montgomery SM; Sparen P. J Natl Cancer Inst 2003 Aug 20;95(16):1238-40.
7. Testicular cancer patterns in African-American men. Gajendran VK; Nguyen M; Ellison LM. Urology 2005 Sep;66(3):602-5.
8. Testicular germ-cell cancer. Bosl GJ; Motzer RJ. N Engl J Med 1997 Jul 24;337(4):242-53.
9. Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. Tseng A Jr; Horning SJ; Freiha FS; Resser KJ; Hannigan JF Jr; Torti FM. Cancer 1985 Nov 15;56(10):2534-8.
10. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. Hasle H; Møllemaard A; Nielsen J; Hansen J. Br J Cancer 1995 Feb;71(2):416-20.
11. Difficulties of a surveillance study omitting retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. Pizzocaro G; Zanoni F; Salvioni R; Milani A; Piva L; Pilotti S. J Urol 1987 Dec;138(6):1393-6.
12. The clinical significance of unconservative orchiectomy approaches in testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. Giguere JK; Stablein DM; Spaulding JT; McLeod DG; Paulson DF; Weiss RB. J Urol 1988 Jun;139(6):1225-8.
13. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol 1997 Feb; 15(2):594-603.
14. Serum tumor markers and their role in monitoring germ cell cancers of the testis. In: Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 2d ed, Bower, M, Rustin, GJ, Vogelzang, NJ, Scardino, PT, Shipley, WU, Coffey, DS (Eds), Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia, 2000, p. 931.
15. The value of tumor markers in testicular seminomas. Results of a prospective multicenter study. Weissbach L; Bussar-Maatz R; Mann K. Eur Urol 1997;32(1):16-22.
16. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Schmoll, HJ, Souchon, R, Krege, S, et al. Ann Oncol 2004; 15:1377.
17. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. Einhorn LH. J Clin Oncol 1990 Nov;8(11):1777-81.
18. Evaluation of primary standard cisplatin-based chemotherapy for clinical stage II non-seminomatous germ cell tumours of the testis. Culine S; Theodore C; Court BH; Perrin JL; Droz JP. Br J Urol 1997 Feb;79(2):258-62.
19. Stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: an analysis of treatment options in patients with low volume retroperitoneal disease. Socinski MA; Garnick MB; Stomper PC; Fung CY; Richie JP. J Urol 1988 Dec;140(6):1437-41.
20. Adjuvant chemotherapy in nonseminomatous testicular tumour stage II. Hartlapp, JH, Weissbach, L, Bussar-Maatz, R. Int J Androl 1987; 10:277.
21. Impact of the number of positive lymph nodes on disease-free survival in patients with pathological stage b1 nonseminomatous germ cell tumor. Beck, SD, Foster, RS, Bihle, R, et al. J Urol 2005; 174:143.
22. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer. The Indiana University experience. Behnia, M. Eur J Cancer 2000; 36:472.
23. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. Kondagunta, GV, Sheinfeld, J, Mazumdar, M, et al. J Clin Oncol 2004; 22:464.
24. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. Weissbach L; Bussar-Maatz R; Flechtner H; Pichlmeier U; Hartmann M; Keller L. Eur Urol 2000 May;37(5):582-94.
25. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. Oldenburg, J, Alfsen, GC, et al. J Clin Oncol 2003; 21:3310.
26. Radiation therapy for stage I and IIA testicular seminoma. Lai PP; Bernstein MJ; Kim H; Perez CA; Wasserman TH; Kucik NA. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994 Jan 15;28(2):373-9.
27. The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. Fossa SD; Borge L; Aass N; Johannessen NB; Stenwig AE; Kaalhus O. J Clin Oncol 1987 Jul;5(7):1071-7.
28. Combination chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in bulky seminoma. Clemm C; Hartenstein R; Willich N; Ledderose G; Wilmanns W. Acta Oncol 1989;28(2):231-5.